

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Diagnostik akut fieberhafter Erkrankungen bei Kindern im Jahr 2021 unter der COVID-19
Pandemie in Tansania

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Magnus Emanuel Eyram Günther
aus Kandel

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand:

Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

1. Gutachter:

Univ.-Prof. Dr. Stephan Gehring

2. Gutachter:

Univ.-Prof. Dr. Markus Knuf

Tag der Promotion:

07. März 2025

Für meine Frau.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	II
Tabellenverzeichnis.....	III
1 Einleitung.....	1
2 Literaturdiskussion.....	3
2.1 Studienort Tansania	3
2.1.1 Region Mwanza	3
2.2 Malaria	4
2.2.1 Epidemiologie	4
2.2.2 Parasitologie	6
2.2.3 Klinische Merkmale	6
2.2.4 Diagnostik	6
2.2.5 Therapie.....	8
2.2.6 Prävention.....	8
2.3 Dengue	10
2.3.1 Epidemiologie	10
2.3.2 Vektor und Virologie.....	11
2.3.3 Klinische Merkmale	11
2.3.4 Diagnostik	12
2.3.5 Therapie.....	13
2.3.6 Prävention.....	13
2.4 Weitere arbovirale Erkrankungen	14
2.4.1 Weitere Flavivirus-Erkrankungen	14
2.4.2 Alphavirus-Erkrankungen	16
2.4.3 Phlebovirus-Erkrankung.....	17
2.5 Atemwegsinfektionen	18
2.5.1 Virale Erreger	18
2.5.2 Bakterielle Erreger	27
3 Material und Methoden	31
3.1 Material	31
3.2 Methoden	39
3.2.1 Studienort Bugando Medical Centre.....	39
3.2.2 Einschlusskriterien	39
3.2.3 Ethische Aspekte	39
3.2.4 Vorgehensweise am Patienten.....	40
3.2.5 Filterkarten	40
3.2.6 Schnelltests.....	41
3.2.7 Probenaufbewahrung- und diagnostik.....	41
3.2.8 DNA/RNA-Isolation	41
3.2.9 Transport.....	41

3.2.10	Reverse Transkriptase.....	42
3.2.11	Polymerase-Kettenreaktion (PCR).....	42
3.2.12	Agarose-Gelelektrophorese.....	42
3.2.13	ELISA	43
3.2.14	Einzelprimer-RT-PCR.....	43
3.2.15	SARS-CoV-2 Serologie	43
3.2.16	Datenanalyse.....	43
4	Ergebnisse.....	44
4.1	Klinische Probandendaten	44
4.2	Chronische Vorerkrankungen.....	47
4.3	Prämedikation und Selbstmedikation	48
4.4	Symptome.....	49
4.5	Malaria	50
4.5.1	Malaria-Schnelltest.....	50
4.5.2	Dicker Tropfen.....	51
4.5.3	Malaria-PCR-ELISA	52
4.5.4	Altersdurchschnitt Malaria	52
4.5.5	Symptome Malaria	52
4.5.6	Verschriebene Medikamente.....	53
4.6	Arboviren.....	53
4.6.1	Dengue-Schnelltest.....	53
4.6.2	Arboviren-m-PCR-ELISA.....	53
4.7	Respiratorische Erreger	53
4.7.1	Nasenabstriche	53
4.7.2	Respiratorische Erreger m-RT-PCR-ELISA.....	53
4.7.3	Altersdurchschnitt Probanden mit respiratorischen Erregern	54
4.7.4	Symptome bei Vorliegen respiratorischer Erreger.....	54
4.7.5	SARS-CoV-2-Antigentest.....	54
4.7.6	SARS-CoV-2-PCR	54
4.7.7	SARS-CoV-2-Serologie.....	54
4.8	Laborwerte	55
4.9	Arbeitsdiagnosen	56
4.10	Verschriebene Medikamente	57
4.10.1	Antibiotika, Antimalaria- und Schmerzmedikamente.....	57
4.11	Entlassung aus dem Krankenhaus	59
4.11.1	Dauer der stationären Behandlung.....	59
4.11.2	Entlassungsdiagnosen.....	59
4.11.3	Verdachtsdiagnose bei Todesfall.....	60
5	Diskussion	62
5.1	Studiendesign	62
5.2	Malaria	63

5.2.1	Proben	63
5.2.2	Diagnostik	63
5.2.3	Medikamente	65
5.2.4	Altersdurchschnitt.....	65
5.3	Dengue	66
5.4	Weitere arbovirale Infektionen.....	66
5.5	SARS-CoV-2.....	66
5.6	Weitere Atemwegsinfektionen	67
5.7	Patientennahe Sofortdiagnostik an der Universitätsmedizin Mainz	68
5.8	Ausbreitung von Arboviren in Europa.....	68
6	Zusammenfassung	71
7	Literaturverzeichnis.....	73
8	Anhang	98
8.1	Questionnaire.....	98
8.2	Informed Consent.....	104
8.3	Information Sheet.....	106
8.4	Ethical Clearance & Research Clearance	110
9	Danksagung	112
10	Tabellarischer Lebenslauf.....	113

Abkürzungsverzeichnis

ACE2	Angiotensin-converting enzyme 2
ACT	Artemisinin-based combination therapy
AG	Arbeitsgruppe
AV	Humanes Adenovirus
BMC	Bugando Medical Centre
CHIKV	Chikungunya-Virus
CoV	Coronavirus
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CUHAS	Catholic University of Health and Allied Sciences
CYD-TDV	Chimeric Yellow fever-Dengue, live-attenuated, Tetravalent Dengue Vaccine
DENV	Dengue-Virus
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EMA	European Medicines Agency
EV	Enterovirus
FDA	Food and Drug Administration
HBoV	Humanes Bocavirus
HRP2	Histidinreiches Protein 2
MERS	Middle East Respiratory Syndrome
MPV	Humanes Metapneumovirus
MRDT	Malaria Rapid Diagnostic Test
MW	Mittelwert
NC	Nukleokapsid
nCoV	Novel Coronavirus
NIMR	National Institute for Medical Research
NS1	Nichtstrukturprotein 1
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
ONNV	O'nyong-nyong-Virus
Pan	Plasmodien
PCR	Polymerase Chain Reaction
Pf	<i>Plasmodium falciparum</i>
PIMS	Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome
PIV	Humanes Parainfluenza-Virus
pLDH	parasitenspezifische Laktatdehydrogenase
POCT	Point-of-Care-Test
RDT	Rapid Diagnostic Test
RSV	Humanes Respiratorisches Synzytial-Virus
RT-PCR	Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction
RV	Rhinovirus
RVF	Rift Valley fever
S	Spike-Protein
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome
SD	standard deviation
SFV	Semliki-Forest-Virus
STIKO	Ständige Impfkommission
WHO	World Health Organization
WNV	West-Nil-Virus
YFV	Yellow Fever Virus
ZIKV	Zika-Virus

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Weltkarte mit Tansania in blauer Farbe.....	3
Abbildung 2 Verteilung der Malaria Todesfälle nach Ländern im Jahr 2021 (WHO, 2022d)....	5
Abbildung 3 Verbreitung von Malaria bei Kindern in Tansania (Ministry of Health et al., 2017)	5
Abbildung 4 Verteilung von Dengue-Fällen in Tansania von 2017 bis 2019 (Kelly et al., 2023)	10
Abbildung 5 Verlauf von diagnostischen Markern bei der Infektion mit Dengue-Viren (Beißner et al., 2020).....	12
Abbildung 6 Herkunft der Probanden	44
Abbildung 7 Ethnische Zugehörigkeit der Probanden	45
Abbildung 8 Chronische Vorerkrankungen.....	48
Abbildung 9 Anteil verschiedener Medikamente in der Prämedikation (n = 83).....	49
Abbildung 10 Giemsa-Färbung vor Ort	51
Abbildung 11 Nachgewiesene respiratorische Erreger (n = 11)	54
Abbildung 12 Hämoglobin-Konzentration basierend auf dem Ergebnis der Malaria PCR	56
Abbildung 13 Relative Häufigkeiten der Arbeitsdiagnosen	57
Abbildung 14 Relative Häufigkeiten eingesetzter Antibiotika, Antimalaria- und Schmerzmedikamente	58
Abbildung 15 Relative Häufigkeiten anderer eingesetzter Medikamente.....	59
Abbildung 16 Relative Häufigkeiten der Entlassungsdiagnosen.....	60
Abbildung 17 Diagnosen bei Todesfall	61
Abbildung 18 Aedes invasive Mücken - Verbreitung in Europa: Oktober 2020 (ECDC, 2024b)	69
Abbildung 19 Aedes invasive Mücken - Verbreitung in Europa: Juli 2024 (ECDC, 2024b)....	69
Abbildung 20 Regionen mit lokaler Übertragung des Dengue-Virus in Europa: 2010 bis Juni 2024 (ECDC, 2024a)	70

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Allgemeine Materialien	31
Tabelle 2 Gerätschaften	31
Tabelle 3 Probenaufbewahrung und -diagnostik	32
Tabelle 4 Nukleinsäureisolation	32
Tabelle 5 Reverse Transkription	33
Tabelle 6 Singleplex- und Multiplex-PCR	33
Tabelle 7 Agarose-Gelelektrophorese.....	33
Tabelle 8 ELISA-Hybridisierung	34
Tabelle 9 Angesetzte Lösungen und Puffer, modifiziert nach (Haist, 2023)	34
Tabelle 10 Primer und Sonden für Plasmodien, modifiziert nach (Daniel, 2019, Eckert, 2019)	34
Tabelle 11 Primer und Sonden für Arboviren, modifiziert nach (Eckert, 2019, Daniel, 2019)	35
Tabelle 12 Primer und Sonden für respiratorische Erreger, modifiziert nach (Puppe et al., 2013, Eckert, 2019).....	36
Tabelle 13 Positivkontrollen für Single- und Multiplex-PCR, modifiziert nach (Eckert, 2019, Daniel, 2019).....	38
Tabelle 14 Klinische Probandendaten.....	46
Tabelle 15 Chronische Vorerkrankungen	47
Tabelle 16 Vier Felder Tafel MRDT.....	50
Tabelle 17 Statistische Maße MRDT.....	51
Tabelle 18 Vier Felder Tafel Dicker Tropfen.....	51
Tabelle 19 Statistische Maße Dicker Tropfen.....	52
Tabelle 20 Mittelwert und Median des Blutbilds	55
Tabelle 21 Blutbild im Vergleich Malaria positiv vs. Malaria negativ.....	55

1 Einleitung

In Anbetracht der Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - Pandemie haben akut fieberhafte Erkrankungen eine verstärkte Aufmerksamkeit erfahren. Diese Erkrankungen umfassen verschiedene Ursachen, darunter Infektionen durch Mikroorganismen wie Viren, Bakterien oder Parasiten. Das Auftreten von Fieber kann auf eine immunologische Reaktion auf Infektionen hinweisen und ist häufig der Grund für die Einleitung einer diagnostischen Untersuchung. Allerdings ist die Diagnostik von Malaria und arboviralen Infektionen u.a. in Ländern mit geringem und mittlerem Einkommen unter der COVID-19-Pandemie in den Hintergrund gerückt. Gleichzeitig hat die Diagnostik respiratorischer Erreger an Bedeutung gewonnen. Insbesondere Kinder bilden hinsichtlich Infektionskrankheiten eine vulnerable Gruppe. Jährlich verlieren weltweit 5 Millionen Kinder vor ihrem 5. Geburtstag ihr Leben. Tansania befindet sich unter den Ländern, die in den Top 10 dieser traurigen Statistik vertreten sind (WHO, 2022a, WHO, 2023c). Von diesen Todesfällen werden 49% durch Infektionen verursacht (Perin et al., 2022). Angesichts der Malaria-Todesfälle steht Tansania weltweit an dritter Stelle (WHO, 2021b). Zudem stach das Land in der COVID-19-Pandemie durch eine zurückhaltende Gesundheitspolitik heraus: Im Juni 2020 erklärte der damalige Präsident Magufuli das Land frei von COVID-19 und darüber hinaus stellte Tansania seiner Bevölkerung bis Ende Juli 2021 keine COVID-Impfstoffe zur Verfügung (Mfinanga et al., 2023, Makoni, 2021). Diese Situation warf die Frage auf, wie sich die Prävalenz von Infektionskrankheiten bei Kindern in Tansania verhält, wenn die üblichen Pandemie-bedingten Maßnahmen fehlten. Darüber hinaus haben wir den Einsatz von Point-of-Care-Tests (POCT) und der Polymerasekettenreaktion (PCR) untersucht.

Gemäß den Richtlinien der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) stützt sich die Diagnose von Malaria auf einen parasitologischen Test. Eine korrekte Diagnose in Malaria-endemischen Gebieten ist besonders wichtig für junge Kinder, bei denen Malaria schnell tödlich verlaufen kann. Es werden zwei Hauptverfahren empfohlen: die Lichtmikroskopie und der immunochromatographische Schnelltest, der auch als Malaria-Rapid-Diagnostiktest (MRDT) bekannt ist. Nach unvollständiger Malaria-Behandlung sind die immunochromatographischen Methoden der Lichtmikroskopie überlegen, da der MRDT nämlich Proteine im Blut nachweist, die von Plasmodien (Malaria-Parasiten) produziert wurden. MRDTs bieten im Gegensatz zur Mikroskopie jedoch keine Möglichkeit zur Quantifizierung der Parasitämie. Bei Verdacht einer schweren Malaria sollte eine Serie an Blutausstrichen in bestimmten Zeitintervallen in Kombination mit einem MRDT erfolgen. Die WHO gibt an, dass PCR-Methoden zurzeit im klinischen Setting keine Rolle spielen. Im Allgemeinen seien sie nicht in ausreichendem Maße verfügbar für den großflächigen Einsatz

in Malaria-endemischen Gebieten, noch seien sie geeignet für die routinemäßige Diagnose in endemischen Gebieten, in denen ein großer Anteil der Bevölkerung möglicherweise eine niedrige Parasitämie aufweist, welche nicht behandlungsbedürftig ist (WHO, 2023b). Dennoch haben wir für unsere Studie neben MRDTs auch eine PCR zur Detektion von Plasmodien verwendet.

Es wird prognostiziert, dass bis zum Jahr 2050 etwa die Hälfte der Weltbevölkerung einem Risiko einer Infektion mit einem Arbovirus ausgesetzt sein könnte. Insbesondere die asiatische Tigermücke wird sich in den kommenden 30 Jahren im Zuge des Klimawandels in verschiedenen Gebieten etablieren, darunter auch im Hochland Ostafrikas (Kraemer et al., 2019). Deshalb haben wir in unserer Studie auf 8 verschiedene Arboviren mittels PCR getestet und zusätzlich ein Schnelltestverfahren für Dengue-Viren verwendet. In den ersten 7 Tagen einer Infektion kann mittels RDT eine Dengue-Infektion diagnostiziert werden. Eine Kombination mit einem serologischen Test wird empfohlen (CDC, 2019).

Neben Malaria und Arboviren haben wir unsere Probanden auch auf 20 respiratorische Erreger getestet. Zudem haben wir ein COVID-Schnelltest verwendet, um auch unmittelbare Ergebnisse zu erhalten (Albert et al., 2021). Obwohl respiratorische Infektionen eine erhebliche Krankheitsbelastung für Kinder darstellen, mangelt es an POCTs, um überflüssige antimikrobielle Therapien und Gesundheitskosten zu reduzieren (Brigadoi et al., 2022).

Eine Kooperation zwischen der Universitätsmedizin Mainz und dem Bugando Medical Centre in Mwanza, Tansania, wurde im Jahr 2016 von der Arbeitsgruppe Pädiatrische Immunologie und Infektiologie initiiert. Im Rahmen dieser Zusammenarbeit wurde eine Multiplex-RT-PCR-ELISA zur Diagnostik von Malaria und Arboviren entwickelt und implementiert (Koliopoulos, 2020, Klüber, 2016, Medina-Montaña, 2017, Daniel, 2019, Huth et al., 2021, Koliopoulos et al., 2024, Kayange et al., 2024). Zusätzlich findet in der Arbeitsgruppe seit 2012 eine weitere Multiplex-RT-PCR-ELISA Anwendung, um respiratorische Erreger zu identifizieren (Eckert, 2019, Puppe et al., 2013, Gröndahl et al., 1999). Ziel unserer Studie war es innovative Schnelltest- und PCR-Methoden als Surveillance-Strategie vor Ort bei fieberkranken Kindern einzusetzen. Dieser Ansatz ermöglicht nicht nur die rechtzeitige Erkennung von Krankheitsausbrüchen, sondern trägt auch zum Schutz der globalen Gesundheit bei. Die generierten Surveillance-Daten liefern wichtige Informationen zur fundierten Entscheidungsfindung. Auf diese Weise wollen wir nicht nur die Diagnose, Therapie und Prävention in den betroffenen Gebieten nachhaltig verbessern, sondern auch einen wertvollen Beitrag zur globalen Gesundheitsvorsorge leisten. Surveillance-Daten ermöglichen die Untersuchung von Krankheitsursachen, Risikofaktoren und Auswirkungen, was zu einem

besseren Verständnis von Gesundheitsproblemen und deren Bekämpfung führt. So können Gesundheitssysteme weltweit gestärkt werden.

2 Literaturdiskussion

2.1 Studienort Tansania

Die Vereinigte Republik Tansania entstand im Jahr 1964 durch die Vereinigung des Festlands Tanganjika und der Insel Sansibar. Die Einwohnerzahl betrug im Jahr 2021 etwa 57,7 Millionen. Tansania hat eine Fläche von etwa 945.000 km² und befindet sich in Ostafrika. Es grenzt im Osten an den Indischen Ozean, im Norden an Kenia und Uganda, im Westen an Ruanda, Burundi und die Demokratische Republik Kongo und im Süden an Sambia, Malawi und Mosambik. Die Nationalsprache ist Swahili, aber Englisch ist ebenfalls weit verbreitet. 404 Krankenhäuser gab es im Jahr 2021 in Tansania (National Bureau of Statistics, 2022, The United Republic of Tanzania et al., 2022).

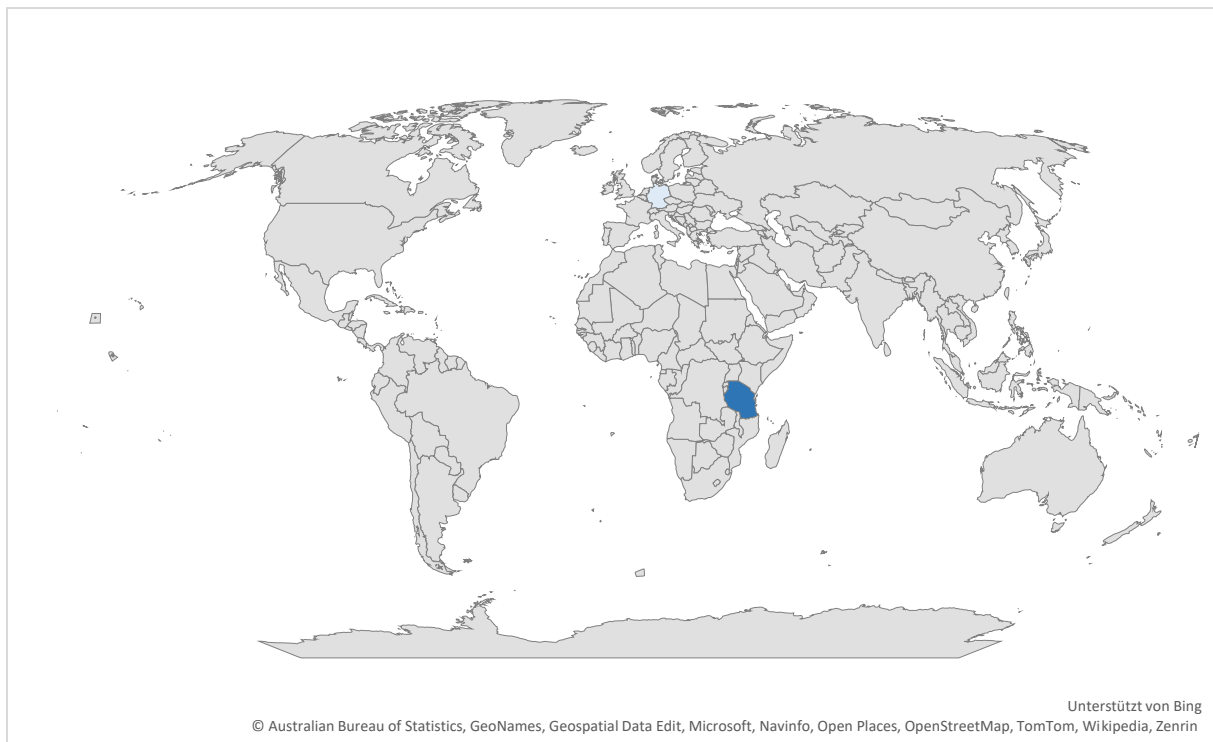


Abbildung 1 Weltkarte mit Tansania in blauer Farbe

2.1.1 Region Mwanza

Die Region Mwanza liegt im Norden Tansanias und erstreckt sich entlang des Viktoriasees. Mit einer Fläche von 20.054 km² beherbergt sie eine Bevölkerung von 3.699.872 Einwohner*innen. Die Region ist damit nach Dar es Salaam die zweitbevölkerungsreichste im

Land. Mwanza-Stadt hat eine Einwohnerzahl von 594.834. Die Sukuma stellen die größte ethnische Gruppe in der Region dar. Das Bugando Medical Centre in Mwanza-Stadt wird als am besten ausgestattetes Krankenhaus in der Region angesehen. Die durchschnittliche Maximaltemperatur betrug im Jahr 2021 29°C (National Bureau of Statistics, 2022). Zudem wurden höhere Mindesttemperaturen in Gebieten um den Viktoriasee festgestellt. Die „Lake Victoria Region“ hat zwei Regenzeiten. Diese sind von März bis Mai und Oktober bis Dezember. Wobei erstere als lange und letztere als kurze Regenzeit bekannt sind. März und April verzeichneten überdurchschnittliche Regenfälle in der Region um den Viktoriasee. Jedoch war der Monat November im Jahr 2021 der trockenste Monat des Jahres und Platz 3 der trockensten Novembermonate seit 1970. Insgesamt steht das Jahr 2021 auf Platz 4 der trockensten Jahre Tansanias seit 1970 (Tanzania Meteorological Authority, 2022).

2.2 Malaria

2.2.1 Epidemiologie

Malaria stellt eine große Belastung für die Weltgemeinschaft dar. Im Jahr 2020 stieg die Zahl der Malaria-Fälle auf 241 Millionen, von 227 Millionen im Vorjahr (WHO, 2021b). Zudem starben 2020 627.000 Menschen an Malaria, 12% mehr als im Vorjahr (CDC, 2021, WHO, 2021b). Dabei stellten Kinder unter 5 Jahre 77% der Malaria-Todesfälle (WHO, 2021b). 9 von 10 Malaria-Todesfälle stammen aus Afrika (Roser and Ritchie, 2019). Ein Anstieg der Malaria-Todesfälle im Jahr 2020 wird schätzungsweise zu 68% mit Störungen in der Gesundheitsversorgung durch die Coronavirus-Krankheit-2019-Pandemie (COVID-19-Pandemie) in Verbindung gebracht (WHO, 2021b). 2021 sank die Rate der Todesfälle leicht auf 619.000. Von den Malaria-Todesfällen stellt Tansania im Jahr 2021 den drittgrößten Anteil mit 4,1%, nach Nigeria mit 31,3% und die Demokratische Republik Kongo mit 12,6%. Zusammen mit dem Niger (3,9%) stellen diese vier Länder bereits mehr als die Hälfte (51,9%) aller Malaria-Todesfälle (WHO, 2022d). Folgende Abbildung entstammt dem World Malaria Report 2022 der WHO und stellt die erwähnte Verteilung der Malaria-Todesfälle dar.

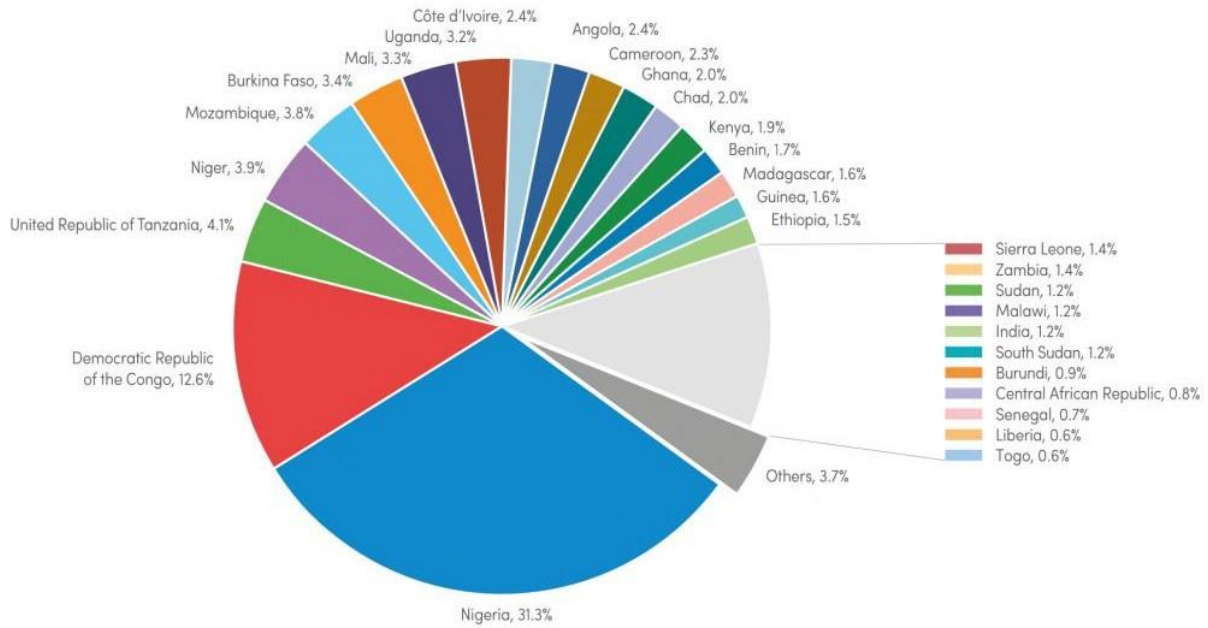


Abbildung 2 Verteilung der Malaria Todesfälle nach Ländern im Jahr 2021 (WHO, 2022d)

Die nächste Abbildung stammt aus einem Bericht des tansanischen Gesundheitsministeriums aus dem Jahr 2017. Dargestellt wird nach den Regionen Tansanias der Prozentsatz der Kinder im Alter von 6-59 Monaten, die laut Schnelltest (RDT) als an Malaria erkrankt eingestuft wurden.

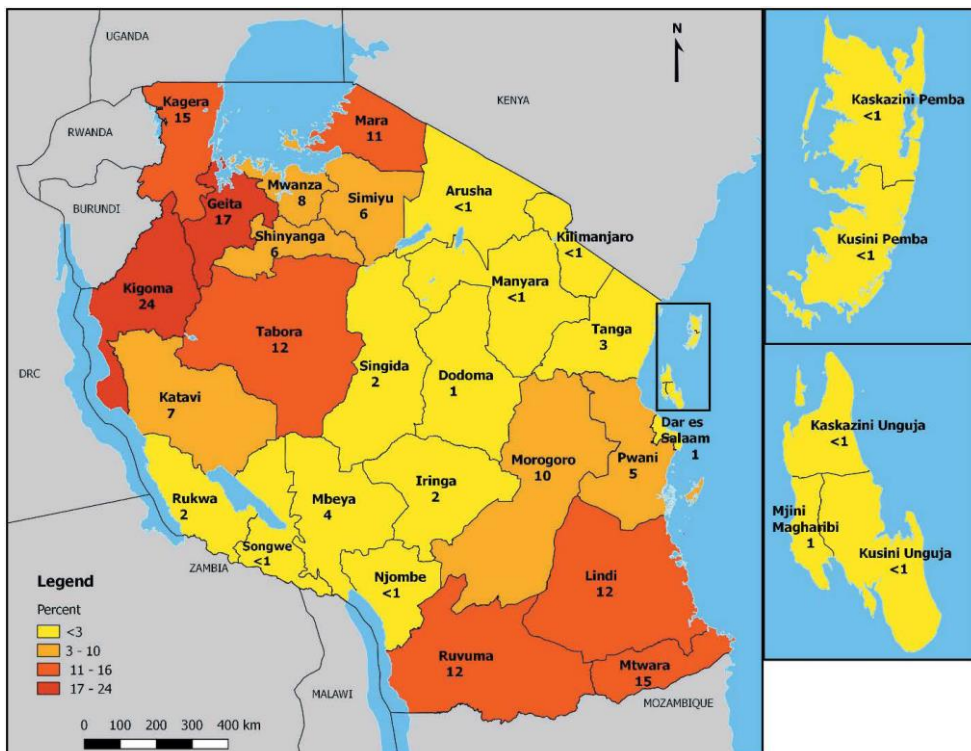


Abbildung 3 Verbreitung von Malaria bei Kindern in Tansania (Ministry of Health et al., 2017)

2.2.2 Parasitologie

Malaria wird durch die Parasiten-Gattung *Plasmodium* ausgelöst. Diese werden durch Anopheles-Mücken übertragen (Benelli and Beier, 2017). In Subsahara-Afrika ist hauptsächlich *Plasmodium falciparum* (Pf) verbreitet. Die Spezies *Plasmodium falciparum* ist hauptverantwortlich für Malaria-Todesfälle bei Kindern (Greenwood et al., 1991). *Plasmodium vivax* findet vor allem Verbreitung in Malaria-Gebieten außerhalb Afrikas. Weitere humanpathogene Plasmodienarten (*Plasmodium malariae*, *Plasmodium knowlesi*, *Plasmodium ovale curtisi* und *Plasmodium ovale wallikeri*) scheinen weniger verbreitet zu sein oder werden womöglich unterschätzt (Garrido-Cardenas et al., 2019). Das Duffy-Antigen dient dem *Plasmodium vivax* als Rezeptor, welches in Subsahara-Afrika oft als stummes Allel vorkommt und somit eine natürliche Resistenz erzeugt (Howes et al., 2011). Jedoch liegen möglicherweise bereits angepasste Plasmodien vor, weshalb eine stetige Surveillance unabdingbar ist (Oboh et al., 2020, Rosenberg, 2007). Koinfektionen mit *Plasmodium falciparum* und *Plasmodium vivax*, sowie weiteren Plasmodienarten kommen vor, werden jedoch oft nicht erfasst (Fançonny et al., 2012, Commons et al., 2019, Asua et al., 2017).

2.2.3 Klinische Merkmale

Eine Infektion mit *Plasmodium falciparum* führt zu der Krankheit Malaria tropica, welche sich durch periodische Fieberschübe und Schüttelfrost auszeichnet (Maier et al., 2019). Malaria geht oft mit Fieber einher und verläuft nur in 1% der Fälle schwer (Varo et al., 2020). Hinzu kommen unspezifische Symptome wie „allgemeines Unwohlsein, Fatigue, Arthralgie, Myalgie, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Übelkeit oder orthostatische Hypotonie“ (Varo et al., 2020). Metabolische Azidose, Organversagen, Anämie und Koma führen zu einem schweren Verlauf (Maier et al., 2019). Schwere (komplizierte) Malaria unterscheidet sich zwischen Kindern und Erwachsenen. Beispielsweise tritt eine schwere Anämie bei Kindern häufiger auf als bei Erwachsenen (WHO, 2014). Grundsätzlich lassen sich drei schwere Malariaformen bei Kindern unterscheiden. Die zerebrale Malaria, die schwere Malariaanämie und die Azidose. Die zerebrale Malaria zeichnet sich durch ein tiefes Koma aus und die Azidose durch Atemnot (Varo et al., 2020). Weitere Komplikationen sind Hypoglykämie, akute Nierenschädigung oder Endorganschäden. Zudem geht schwere Malaria oft mit Hyperparasitämie und erhöhter Mortalität einher (Phillips et al., 2017).

2.2.4 Diagnostik

Durch die unspezifischen Symptome ist eine gute Labordiagnostik essenziell. Die Durchführung des Dicken Tropfens wird weiterhin als Goldstandard gesehen (Varo et al., 2020). Die Durchführung eines Schnelltests (Rapid Diagnostic Test, RDT) verschafft einem jedoch einen großen Zeitvorteil und trumpft mit seiner einfachen Bedienung. MRDTs sind

Antigen-Schnelltests und detektieren für *Plasmodium falciparum* Histidin-reiches Protein 2 (HRP2) und für weitere Plasmodienarten die parasitenspezifische Laktatdehydrogenase (pLDH) (Moody, 2002). HRP2 wird von Plasmodien in das menschliche Serum sezerniert und ist deshalb zur Diagnostik geeignet (Parra et al., 1991). Der erste auf HRP2 basierende Malaria-RDT kam 1993 auf den Markt (Shiff et al., 1993). Die WHO empfiehlt die Anwendung von MRDTs seit 1999 (WHO and USAID, 2000). Eine Eigenart des MRDT ist, dass er auch nach einer akuten Malaria-Infektion noch Wochen positiv bleibt. Dies führt zu Skepsis in Gebieten mit hohen Malaria-Infektionsraten, schafft allerdings auch eine Möglichkeit schwere Malaria trotz Medikamenten-Einnahme zuverlässig zu diagnostizieren (White et al., 2014). Gegenüber dem Dicken Tropfen zeichnet sich der MRDT auch durch die fehlende Notwendigkeit bestimmter Gerätschaften oder Kühlmöglichkeiten aus und kann zudem auf geschultes Personal verzichten. Schließlich sind MRDTs auch kosteneffektiver als die Diagnostik durch Dicken Tropfen (Varo et al., 2020). Die WHO evaluiert erfolgreich den Markt an MRDTs, wobei die Zunahme an Plasmodien ohne HRP2 mehr Aufmerksamkeit benötigt (Cunningham et al., 2019). 413 Millionen MRDTs werden jährlich verkauft. Plasmodien, die HRP2 nicht exprimieren können, sind möglicherweise nicht durch auf HRP2 basierende MRDTs nachweisbar, und solche, die weder HRP2 noch Histidin-reiches Protein 3 (HRP3) exprimieren, sind vollständig nicht nachweisbar (WHO, 2022d). Deletionen in den Genen von *P. falciparum* für HRP2 und HRP3 (p_{fh}rp2/3) wurden erstmals 2010 im peruanischen Amazonasgebiet gemeldet. Dies geschah nachdem Blutproben aus dem Jahr 2007 untersucht wurden, die negativ bei HRP2-basierten MRDTs, aber positiv in der Mikroskopie waren (Gamboa et al., 2010). Im Jahr 2016 wurden in Eritrea Prävalenzen von p_{fh}rp2/3-Deletionen von rund 70% beobachtet. Diese Parasiten zeigen keine Verwandtschaft zu denjenigen in Peru auf und sind wahrscheinlich durch selektive Prozesse entstanden (Berhane et al., 2018). P_{fh}rp2-Deletionen wurden in Tansania bereits nachgewiesen – unter anderem auch in der Region Mwanza (Thomson et al., 2019, Kaaya et al., 2022, Grignard et al., 2020). Andererseits konnten Bakari et al. 2017 keine p_{fh}rp2/3-Deletionen nachweisen, sprechen sich gleichwohl für die Notwendigkeit einer Surveillance aus (Bakari et al., 2020). Nach dem World Malaria Report 2021 der WHO wurden p_{fh}rp2-Deletionen zwischen September 2020 und September 2021 in Tansania bestätigt. Die WHO empfiehlt bei über 5% falsch-negativen MRDTs aufgrund von p_{fh}rp2/3-Deletionen das Schnelltestverfahren zu verändern (WHO, 2021b). Mögliche zukünftige Diagnostikmethoden könnten auf der Erfassung von Hämozoïn, auch Malaria-Pigment genannt, aufbauen. Die Akkumulation von Hämozoïn im Blut geht mit der Schwere einer Infektion einher und lässt sich bereits mit magneto-optischen Verfahren nachweisen (Baptista et al., 2021).

2.2.5 Therapie

Die Behandlung der Malaria tropica benötigt eine Artemisinin-basierte Kombinationstherapie (Artemisinin-based combination therapy, ACT). Aufgrund der weit verbreiteten Resistenz von *Plasmodium falciparum* gegen gängige antimalarische Monotherapien, insbesondere Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin, hat Tansania im Jahr 2006 die Artemisinin-basierte Kombinationstherapie als Mittel der Wahl zur Behandlung von unkomplizierter Malaria eingeführt (Kamuhabwa and Silumbe, 2013). Diese führt zu einer Eliminierung der Parasiten aus dem Blut. Wichtige Artemisinin-Derivate sind Artemether und Artesunat. Kombiniert werden diese Artemisinin-Derivate mit Quinin-Derivaten – Lumefantrin und Mefloquin. Diese ACTs sind effektiv, gut verträglich und kostengünstig. Artesunat kann intravenös gegeben werden und wird bei schwerer durch *Plasmodium falciparum* verursachte Malaria empfohlen (Phillips et al., 2017). Leider gibt es erste Hinweise auf Teilresistenzen in Afrika. In den Mekong-Anrainerstaaten in Südostasien haben *Plasmodium falciparum* Parasiten Teilresistenzen gegen Artemisinin entwickelt (WHO, 2021b). Erstmals wurden Resistenzen 2008 in Kambodscha festgestellt (Noedl et al., 2008). Die WHO beschreibt im World Malaria Report 2022, dass mehrere Mutationen im *P. falciparum* Kelch13-Gen (PfKelch13) mit verzögerter Plasmodien-Eliminierung nach einer Behandlung mit Artemisinin assoziiert sind. Daher können Untersuchungen zu diesen Mutationen Informationen über die Verbreitung von Artemisinin-Teilresistenz (definiert als verzögerte Eliminierung) liefern (WHO, 2022d). Diese Artemisinin-Teilresistenz wurde bereits im Jahr 2018 in Ruanda nachgewiesen und markierte somit das erste Auftreten in Afrika (Uwimana et al., 2021). Darüber hinaus wurde 2018 im Rahmen einer Fallstudie im Oman bei importiertem *Plasmodium falciparum* aus Tansania eine Artemisinin-Resistenz festgestellt (Subudhi et al., 2023). Ferner gibt es jedoch Hinweise, dass der Zugang zu qualitativ hochwertigen ACTs im Jahr 2015 bei Kindern in Subsahara-Afrika unter 25% lag. Dies weist darauf hin, dass eine erhebliche Anzahl von Kindern in dieser Region keinen angemessenen Zugang zu den empfohlenen Malaria-Medikamenten hatte, was eine ernsthafte Herausforderung für die Malaria-Kontrolle und -Behandlung darstellt (Bennett et al., 2017).

2.2.6 Prävention

Das Wort Malaria kommt aus dem Italienischen des Mittelalters „*mala aria*“ und lässt sich wortwörtlich mit „schlechte Luft“ übersetzen. Die Krankheit wurde mit sumpfigen Gebieten und der dort schlecht riechenden Luft assoziiert. Stiche einer mit Plasmodien infizierten weiblichen Anopheles-Mücke führen bei Menschen zu Malaria (Benelli and Beier, 2017). Die Kontrolle des Vektors spielt somit eine wichtige Rolle. Langlebige insektizid-behandelte Moskitonetze gelten als Grundpfeiler der Malaria-Prävention. Zusammen mit dem Besprühen von

Innenräumen machte die Vektorkontrolle von 2000 bis 2015 2/3 der verhinderten Malaria-Fälle in Afrika aus (Phillips et al., 2017). Leider zeigen sich bei den hierfür notwendigen Insektiziden Resistenzbildungen, sodass weitere nennenswerte Ansätze der Vektor-Kontrolle zum Beispiel Massenbehandlungen mit Ivermectin sind, welche zur Verkürzung des Überlebens der Moskitos führen könnten. Die Chemoprophylaxe stellt eine weitere Säule neben den Insektiziden dar, wird aber nur bestimmten Personengruppen empfohlen (Schwangeren, Reisenden, Kinder in der Sahel-Region, etc.) (Ashley et al., 2018). Ein Schlüsselereignis in der Malaria-Prävention im Jahr 2021 war die Empfehlung des RTS,S/AS01(RTS,S)-Malaria-Impfstoffs durch die WHO. 2016 hatte diese bereits weitere Evaluierungen des Impfstoffs empfohlen. Am 6. Oktober 2021 kam schließlich die Empfehlung für Kinder in P. falciparum Endemiegebieten. Nach dem World Malaria Report 2021 wurden von 2019 bis 2021 830.000 Kinder geimpft. Der RTS,S-Impfstoff weist ein günstiges Sicherheitsprofil auf. Mit 200 geimpften Kindern könne ein Leben gerettet werden. Außerdem konnte in den von drei afrikanischen Ländern geführten Pilotstudien keine negativen Auswirkungen auf die Nutzung von insektizid-behandelten Moskitonetzen, weiteren pädiatrischen Schutzimpfungen oder das Aufsuchen medizinischer Behandlung festgestellt werden. Schließlich wird noch die erhebliche Reduktion schwerer Malaria-Fälle hervorgehoben (WHO, 2021b). Kinder zwischen 5 und 17 Monaten sollen mit vier Dosen geimpft werden (Ashley et al., 2018). Der Schutz durch die RTS,S-Impfung ist jedoch kurzlebig (wenige Jahre) und auch die Übertragung von Plasmodien (von der Mücke auf den Menschen und umgekehrt) wird durch die Impfung nicht gestoppt, sodass Endemiegebiete unverändert bleiben (Zavala, 2022). Letztendlich könnte dies zu Rebound-Effekten führen, da die RTS,S-Impfung eine Immunität gegen Sporoziten (die Form in der Plasmodien in den menschlichen Körper gelangen) aufbaut und nicht gegen die späteren Plasmodienformen. Vor allem in Gebieten mit hoher Übertragungsrage könnte es dann bei Kindern zu klinisch stärkeren Malaria-Verläufen nach Abnahme der Impfstoffwirkung führen (Frischknecht and Matuschewski, 2017, Olotu et al., 2016, Zavala, 2022). Ein weiterer Impfstoff ist R21, der in Burkina Faso im Rahmen einer Phase 1/2b Studie gute Ergebnisse gegen Malaria zeigen konnte (Collins et al., 2017, Dattoo et al., 2022). Die Eliminierung der Malaria scheint dennoch weiterhin eine große Herausforderung zu sein und innere Unruhen wie in Venezuela gehen mit einer erheblichen Steigerung von Malaria-Fällen einher. Nichtsdestoweniger konnte die Massenverabreichung von Medikamenten in Südostasien durch Pilot-Studien Erfolge Richtung Malaria-Eliminierung zeigen (Ashley et al., 2018, Landier et al., 2017).

2.3 Dengue

2.3.1 Epidemiologie

Über die Hälfte der Weltbevölkerung ist von Dengue betroffen (Messina et al., 2019). Stanaway et. al schätzten jährlich durchschnittlich 9.221 Dengue-Todesfälle zwischen 1990 und 2013 (Stanaway et al., 2016). Dengue-Infektionen verlaufen zu über 80% asymptomatisch oder mild, sodass viele Erkrankungen undokumentiert bleiben. Dennoch gibt es auch schwere Verläufe, die zu Hospitalisierung und Tod führen können – vor allem in Asien und Lateinamerika. Ein Infektionsrisiko besteht in 129 Ländern (u.a. in Tansania) (WHO, 2022b, Brady et al., 2012, Vairo et al., 2012). In Tansania gab es 2019 einen großen Dengue-Ausbruch, der vor allem durch Dengue-Virus Serotyp 1 ausgelöst wurde (Kelly et al., 2023). Folgende Abbildung stammt von Kelly et al. und veranschaulicht die Ausbreitung der Dengue-Epidemie in Tansania von 2017 – 2019. Deutlich sticht vor allen Dingen die Betroffenheit der Metropole Dar es Salaam hervor.

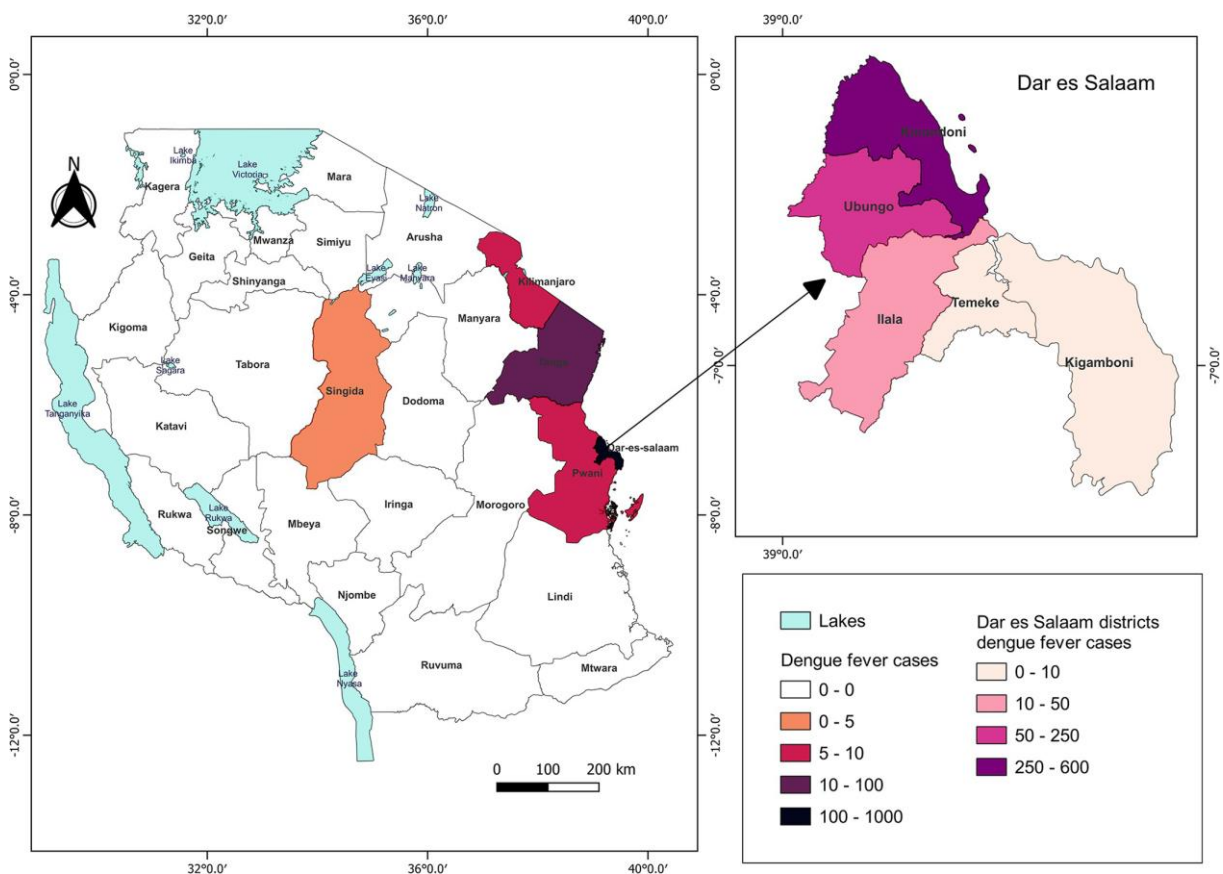


Abbildung 4 Verteilung von Dengue-Fällen in Tansania von 2017 bis 2019 (Kelly et al., 2023)

2021 soll in Ostafrika nur Kenia von Dengue betroffen gewesen sein (WHO, 2022b). Schätzungen von Bhatt et. al geben bis zu 390 Millionen Dengue-Infektionen im Jahr wieder. Im Jahr 2010 gab es 96 Millionen klinisch manifeste Dengue-Fälle von denen 70% aus Asien

stammten (Bhatt et al., 2013). Der Klimawandel spielt eine Rolle in der Übertragung von Dengue, sodass einerseits die Verbreitung in Teilen Ostafrikas durch heißere und trockenere Wetterzustände abnehmen könnte, andererseits in den Highlands Ostafrikas zunehmen könnte (Messina et al., 2019, Kraemer et al., 2019, Wilder-Smith et al., 2013). Infizierte Reisende führen regelmäßig dazu, dass Dengue-Viren auf passende Vektoren übertragen werden (WHO, 2022b). In den ersten 8 Wochen des Jahres 2024 zeigte sich ein Anstieg von Dengue-Fällen in Lateinamerika um 249% im Vergleich zum selben Zeitraum im Jahr 2023 (PAHO/WHO, 2024). Dies wird vor allem auf den Klimawandel zurückgeführt. Die vermehrten Regenfälle und Hitzeperioden sorgen für ein verstärktes Ausbreiten der Vektoren.

2.3.2 Vektor und Virologie

Dengue wird durch den Stich der weiblichen *Aedes*-Mücken übertragen, welche vor allem in den urbanen Regionen der Tropen und Subtropen vorkommen. Die Ägyptische Tigermücke (*Aedes aegypti*) und die Asiatische Tigermücke (*Aedes albopictus*) sind neben der Übertragung des Dengue-Virus (DENV) auch für weitere Arboviren (Chikungunya-, Gelbfieber- und Zika-Virus) verantwortlich (Kraemer et al., 2019). Der primäre Vektor ist die *Aedes aegypti* und nur ein kleiner Teil der Infektionen wird zurzeit durch die *Aedes albopictus* übertragen (WHO, 2022b). Das DENV gehört zu der Familie der Flaviviren und liegt in vier verschiedenen Serotypen vor (DENV1, DENV2, DENV3 und DENV4) (Rodenhuis-Zybert et al., 2010).

2.3.3 Klinische Merkmale

Dengue ist eine fieberhafte Erkrankung. Sie kann mit akuten, grippeähnlichen Symptomen einhergehen (WHO, 2022b). Eine weitere Bezeichnung für Denguefieber ist Knochenbrecherfieber (Arnold, 1852). Alle vier Serotypen des Dengue-Virus können selbstlimitierendes Denguefieber oder schwere Verläufe wie Hämorrhagisches Denguefieber oder das Dengue-Schock-Syndrom auslösen. Schwere Verläufe sind potenziell letal (WHO, 2022b). Nach einer durchgemachten Erkrankung liegt eine Immunität für den jeweiligen Serotyp vor, eine spätere Infektion mit einem anderen Serotyp birgt jedoch das Risiko für einen schweren Verlauf (Rodenhuis-Zybert et al., 2010). Auf gleiche Weise können Neugeborene mit Dengue-immunen Müttern neben den Nestschutz ein erhöhtes Risiko für schwere Verläufe haben (Jain and Chaturvedi, 2010, Halstead et al., 2002). Die WHO empfiehlt bei hohem Fieber (40°C) und zwei der folgenden Symptome an Dengue zu denken: „Schwere Kopfschmerzen, Schmerzen hinter den Augen, Muskel- und Gelenkschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, geschwollene Drüsen und Ausschlag“ (WHO, 2022b). Ein schwerer Verlauf kann mit Fieberabfall (unter 38°C) und Warnzeichen einsetzen. Warnhinweise sind u.a. schwere Bauchschmerzen, schnelle Atmung, vergrößerte Leber und Blut im Stuhl oder Erbrochenem sowie Nasenbluten (WHO, 2022b).

2.3.4 Diagnostik

Denguefieber wird oft nicht erkannt bzw. fehldiagnostiziert, sodass gute Diagnostikmethoden unabdingbar sind (Waggoner et al., 2016b). Die WHO bezeichnet die Reverse Transkriptase–Polymerase Kettenreaktion (reverse transcriptase-polymerase chain reaction, RT-PCR) als Goldstandard für den Nachweis des Virus. Weiterhin kann auch das Nichtstrukturprotein 1 (NS1) durch Antigen-Schnelltests detektiert werden, welches vom Virus in der Wirtszelle produziert wird, aber selbst nicht Teil des Virions ist (WHO, 2022b, Muller and Young, 2013). Schnelltestergebnisse decken sich in der Regel mit den Ergebnissen der RT-PCR (Calderon-Ruiz et al., 2023). Der NS1-Antigen-Schnelltest ist vor allem für Primärinfektionen hilfreich. Bei Sekundärinfektionen können Antikörper Immunkomplexe mit dem NS1 bilden und schließlich aus dem Blutkreislauf entfernt werden, sodass trotz der DENV-Infektion ein Schnelltest negativ ausfällt (Muller and Young, 2013). Antikörper gegen DENV können auch mittels Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) nachgewiesen werden. IgM-Antikörper sind ab etwa einer Woche nach Infektion und bis zu 3 Monate nachweisbar. IgG-Antikörper entwickeln sich später, bleiben jahrelang im Körper und weisen somit auf eine bereits durchgemachte Infektion hin (WHO, 2022b). Folgende Abbildung stammt von Beißner et al. und beleuchtet den Verlauf von diagnostischen Markern bei Primär- und Sekundärinfektion.

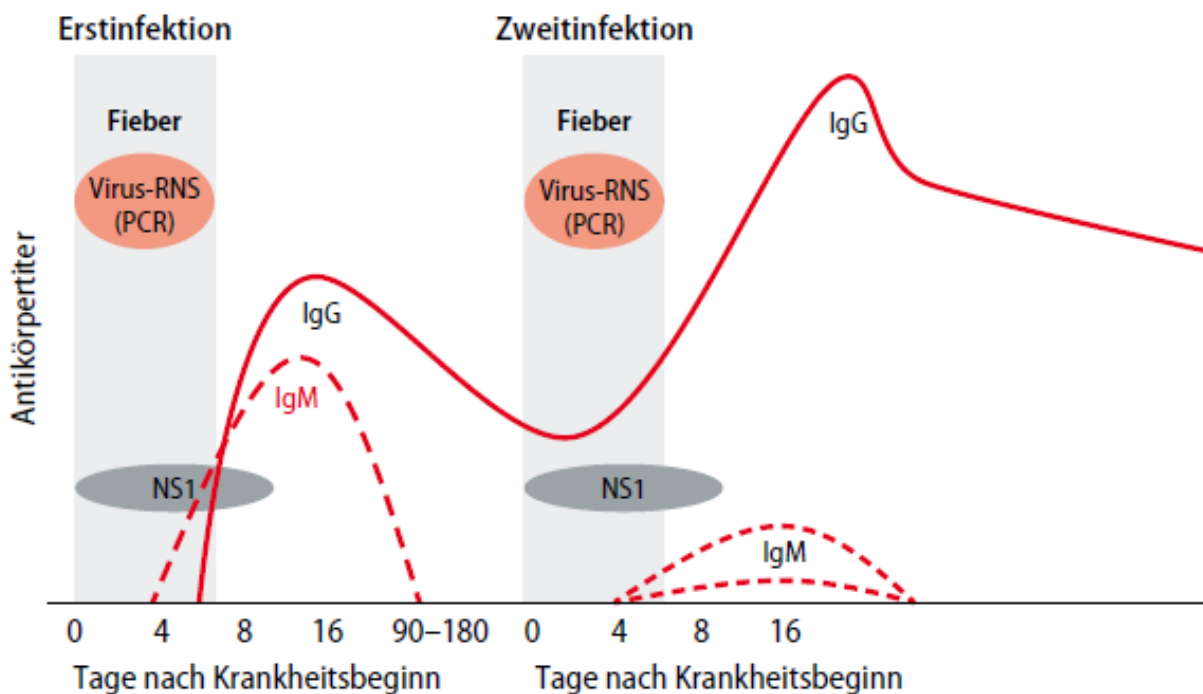


Abbildung 5 Verlauf von diagnostischen Markern bei der Infektion mit Dengue-Viren (Beißner et al., 2020)

2.3.5 Therapie

Es gibt keine spezifische Therapie für Dengue oder dessen schwere Verläufe. Eine frühe Diagnose eines schweren Verlaufs und angemessene medizinische Versorgung senkt jedoch die Fallsterblichkeit auf unter 1%. Paracetamol sollte gegen Schmerzen und Fieber eingesetzt werden. Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) wie Ibuprofen oder Aspirin sollten vermieden werden, da sie das Blut verdünnen und das Risiko für einen hämorrhagischen Verlauf erhöhen (WHO, 2022b).

2.3.6 Prävention

Im Angesicht der COVID-19-Pandemie hat die WHO die Wichtigkeit betont, die Prävention von Mosquito-übertragbaren Krankheiten nicht aus den Augen zu verlieren. Das zusätzliche Auftreten von Dengue-Epidemien könnte verheerende Folgen haben (WHO, 2022b). Die erste Dengue-Impfung war Dengvaxia® (chimeric yellow fever-dengue, live-attenuated, tetravalent dengue vaccine, CYD-TDV) (Henein et al., 2016). Sie wurde 2015 lizenziert und November 2017 wurden Ergebnisse veröffentlicht, die zeigten, dass seronegative Individuen nach Impfung ein höheres Risiko für einen schweren Verlauf und Hospitalisierung hatten als nicht-Geimpfte. Dementsprechend ist CYD-TDV nur für Menschen in Endemiegebieten zwischen 9 und 45 Jahren, die mindestens bereits eine Dengue-Infektion hatten, geeignet (WHO, 2022b, Wilder-Smith et al., 2019). Ein Land profitiert von CYD-TDV, wenn es eine hohe Inzidenz für Dengue hat und damit hohe Kosten verbunden sind (Zeng et al., 2018). In Subsahara-Afrika werden Dengue-Kosten als niedrig geschätzt, jedoch liegen hier unzureichend Daten vor (Shepard et al., 2016). Die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) hat Ende 2022 Qdenga® als weiteren Dengue-Impfstoff zugelassen. Dieser kann unabhängig von Seropositivität oder Seronegativität verimpft werden (EMA, 2022, Angelin et al., 2023). Der Impfstoff gilt sicher im Alter von 4 bis 60 Jahren (Patel et al., 2023). Im November 2023 empfahl die Ständige Impfkommission (STIKO) die Impfung jedoch nur Menschen, die in Endemiegebiete reisen und bereits anamnestisch eine labordiagnostisch gesicherte Dengue-Infektion durchgemacht haben sowie Personen, die gezielt mit Dengue-Viren arbeiten und ebenfalls eine labordiagnostisch gesicherte Dengue-Infektion durchgemacht haben (Kling et al., 2023).

Weitere Präventionsmöglichkeiten liegen in der Vektor-Kontrolle. Die *Aedes*-Mücken pflanzen sich im stehenden Wasser künstlicher Behälter fort. Wichtig ist hier die Vermeidung, das regelmäßige Auswechseln oder die Abdeckung von Wassertanks. Zudem muss man sich persönlich tagsüber vor Stichen der Tigermücke schützen. Schließlich sind Aufklärung und die stetige Beobachtung der Infektionslage relevante Schutzmaßnahmen (WHO, 2022b).

2.4 Weitere arbovirale Erkrankungen

Arboviren sind Viren, die von Arthropoden (größtenteils Moskitos und Zecken) übertragen werden (Stapleford and Mulligan, 2020). Neben Dengue sind auch Gelbfieber, Zikafieber, West-Nil-Fieber, Chikungunyafieber, O'nyong-nyong-Fieber, Semliki-Forest-Virus-Fieber und Rifttalfieber arbovirale Erkrankungen. Die *Aedes*-Mücken verbreiten Arboviren oft im städtischen Umfeld (Weaver et al., 2018).

2.4.1 Weitere Flavivirus-Erkrankungen

Flaviviren gewannen durch die Zunahme ihrer globalen Verbreitung in letzter Zeit immer mehr an Bedeutung. Hervorzuheben sind das Dengue-Virus (DENV), das Zika-Virus (ZIKV) und das West-Nil-Virus (WNV). Darüber hinaus gab es ein Wiederaufleben des Gelbfieber-Virus (yellow fever virus, YFV) (Musso and Desprès, 2020).

2.4.1.1 Gelbfieber

Gelbfieber tritt in den Tropen Afrikas sowie Zentral- und Südamerikas auf. Der Name kommt von der Gelbsucht, die manche Patient*innen entwickeln (WHO, 2019, Adam and Jassoy, 2021). Jährlich gibt es weltweit schätzungsweise 80.000 bis 200.000 Gelbfieber-Fälle (Douam and Ploss, 2018). Das Gelbfieber-Infektionsrisiko wurde 2010 für Tansania als niedrig eingestuft (Jentes et al., 2011). 2016 kam es zu verknüpften, urbanen Gelbfieber-Ausbrüchen in Luanda und Kinshasa (WHO, 2019). 2018 konnte eine Seroprävalenz für Gelbfieber in Tansania nachgewiesen werden (Rugarabamu et al., 2021). Das Gelbfieber-Virus (YFV) ist ein Flavivirus (Monath and Vasconcelos, 2015). Vektor ist (vor allem in städtischen Gebieten) die *Aedes aegypti* (Iannetta et al., 2019). Eine Infektion führt neben Fieber zu „Kopfschmerzen, Gelbsucht, Muskelschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Erschöpfung“ (WHO, 2019). Etwa 15% entwickelt schwere Verläufe mit hämorrhagischem Fieber oder Multiorganversagen (Adam and Jassoy, 2021). Die Fallsterblichkeitsrate liegt bei schweren Verläufen bei 20% und nach Hospitalisierung bei 50% (Monath, 2008). Eine klinische Diagnose ist schwierig. In frühen Stadien kann durch RT-PCR eine zuverlässige Diagnose gestellt werden (WHO, 2019, Monath and Vasconcelos, 2015). Eine spezifische Therapie existiert nicht. Nichtsdestoweniger gilt die Gelbfieber-Impfung (YFV-17D), die in den 1930er-Jahren entwickelt wurde, bis heute als eine der effektivsten Impfungen, die je entwickelt wurde (Douam and Ploss, 2018, Iannetta et al., 2019).

2.4.1.2 Zikafieber

Das Zika-Virus (ZIKV) wurde erstmals 1947 aus Affen des Zika-Waldes in Uganda isoliert (Dick et al., 1952). Erste ZIKV-Infektionen wurden 1952 aus Uganda und Tansania (damals Tanganjika) gemeldet (Dick, 1953, Rezapour et al., 2020, WHO, 2018c). 2015 kam es zu

einem großen Ausbruch in Brasilien, welcher pandemische Ausmaße annahm (WHO, 2018c, Musso et al., 2019). Ein *Literature Review* „Zika Virus in Africa: Epidemiology and Determinants“ von 2019 gab keine aktuellen Daten für Infektionen in Tansania an (Obore et al., 2019). 2018 wurden jedoch durch eine Seroprävalenz-Studie in Tansania unter anderem Zika-Infektionen nachgewiesen (Mwanyika et al., 2021). Ein Großteil der Infektionen verläuft asymptomatisch. Milde Symptome wie Hautausschlag, leichtes Fieber, Kopfschmerzen, Muskel- und Gelenkschmerzen und Bindehautentzündung können auftreten. Das ZIKV stellt zudem ein Trigger für das Guillain-Barré-Syndrom dar. Weitere Komplikationen treten beispielsweise während einer Schwangerschaft auf. Wichtig zu nennen sind Folgen für den Fötus wie Mikrozephalie und Entwicklungsstörungen, aber auch Frühgeburt und Fehlgeburt (WHO, 2018c, Musso et al., 2019, Petersen et al., 2016). Übertragen wird das ZIKV durch *Aedes*-Mücken – vor allem *Aedes aegypti*. Zudem ist das ZIKV sexuell übertragbar und durch Blutprodukte oder Organtransplantationen (WHO, 2018c). RT-PCR ist für die Diagnostik von Zikafieber in der ersten Woche nach Beginn klinischer Symptome geeignet. Bei Schwangerschaft kann das ZIKV auch länger nachweisbar sein. Der Nachweis von IgM-Antikörpern könnte durch Kreuzreaktionen mit anderen Flaviviren-Antikörpern zu falsch-positiven Ergebnissen führen. Beispielsweise könnte es nach Zika-Infektion zu falsch-positiven Dengue-Antikörper-Nachweisen kommen (Petersen et al., 2016). Es gibt keine Therapie gegen eine ZIKV-Infektion. Vektor-Kontrolle spielt eine wichtige Rolle in der Prävention. Eine Impfung steht derzeit nicht zur Verfügung (WHO, 2018c).

2.4.1.3 West-Nil-Fieber

Das West-Nil-Virus (WNV) wurde erstmals 1937 im West-Nile-Distrikt Ugandas bei einer Patientin mit Fieber isoliert (WHO, 2017b, Smithburn et al., 1940). Infektionen bei Menschen werden auf der ganzen Welt gemeldet - 1999 das erste Mal westlich des Atlantiks. Vögel dienen als WNV-Reservoir, da sie eine hohe Virämie entwickeln, jedoch eine geringe Mortalität aufweisen. Menschen werden durch *Aedes*- oder *Culex*-Mücken infiziert, die sich selbst wiederum bei Vögeln infiziert haben (Chancey et al., 2015). Darüber hinaus konnte WNV bei Zecken in Kenia nachgewiesen werden (Lwande et al., 2013). Weiterhin konnte auch eine Seroprävalenz bei Menschen in Kenia nachgewiesen werden (Inziani et al., 2020). Etwa 80% der Infektionen verlaufen asymptomatisch. Das West-Nil-Fieber verläuft grippeähnlich und weniger als 1% der Infektionen verläuft schwer. Ein schwerer Verlauf kann in West-Nil-Enzephalitis, -Meningitis oder -Poliomyelitis übergehen und auch tödlich enden. Ein hohes Risiko haben vor allem ältere und/oder immungeschwächte Menschen. Nachweisen lässt sich das WNV vor allem durch RT-PCR, aber auch IgM-Antikörper können über ein Jahr nachweisbar sein. Eine spezifische Therapie oder Impfung steht nicht zur Verfügung. Für Pferde wurde ein Impfstoff entwickelt (WHO, 2017b, Chancey et al., 2015).

2.4.2 Alphavirus-Erkrankungen

2.4.2.1 Chikungunya

Das Chikungunya-Virus (CHIKV) wurde zum ersten Mal 1952 im Süden Tansanias (damals Tanganjika) isoliert (Mason and Haddow, 1957). Das CHIKV gehört zur Familie der Togaviren und zu der entsprechenden Gattung der Alphaviren. Chikungunya geht mit hohem Fieber und starken Muskel- und Gelenkschmerzen einher. Es löst weniger asymptomatische Verläufe aus als andere Arboviren. Schwere Verläufe treten vor allem bei älteren Menschen und Neugeborenen auf (Thiberville et al., 2013, Stapleford and Mulligan, 2020). Weitere Symptome sind „geschwollene Gelenke, Kopfschmerzen [...], makulopapulöser Ausschlag, und Übelkeit“ (Adam and Jassoy, 2021). Das Wort Chikungunya stammt aus der Makonde-Sprache und bezieht sich auf die gebückte Haltung der Erkrankten aufgrund der Gelenkschmerzen (Thiberville et al., 2013). Trotz sehr seltenen schweren Verläufen kann Chikungunya zu außer Gefecht setzenden Gelenkschmerzen führen, die Monate bis Jahre andauern (Defilippis, 2019). *Aedes aegypti* gilt als Hauptvektor, jedoch spielt seit 2006 *Aedes albopictus* vor allem in Asien eine wichtige Rolle (Thiberville et al., 2013). Die klinischen Merkmale decken sich mit denen von Dengue und Zika, sodass es Schwierigkeiten in der Diagnosestellung gibt. Dies führt dazu, dass es keine realen Schätzungen für das jährliche Infektionsgeschehen gibt. 2016 berichtete Kenia von 1.700 Verdachtsfällen. In den vergangenen Jahren waren am meisten Länder in Asien und Amerika betroffen. Chikungunya-Ausbrüche in jüngster Zeit wurden in Afrika 2018 im Sudan und 2020 im Tschad gemeldet (WHO, 2020). Insgesamt lässt sich ein Anstieg der CHIKV-Infektionen feststellen (Kayange et al., 2023). Das CHIKV ist ein RNA-Virus und lässt sich mittels RT-PCR nachweisen (Waggoner et al., 2016a). Die Therapie beruht im Wesentlichen auf Paracetamol und NSAR (Thiberville et al., 2013). Darüber hinaus werden antirheumatische Basistherapeutika wie Methotrexat zur Symptomlinderung eingesetzt (Cai et al., 2022). Eine Impfung gegen Chikungunya wurde im November 2023 erstmals von der US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel (Food and Drug Administration, FDA) zugelassen (Kling et al., 2023).

2.4.2.2 O'nyong-nyong-Fieber

Das O'nyong-nyong-Virus (ONNV) wurde zuerst in Uganda 1959 isoliert (Williams and Woodall, 1961). Das ONNV gehört ebenfalls zur Familie der Togaviren und zur Gattung der Alphaviren. Die Knappheit an Daten macht es schwer die Verbreitung des Virus darzustellen (Pezzi et al., 2019a). In Tansania kam es 1996-1997 zu einem Ausbruch der fieberhaften Erkrankung (Sanders et al., 1999). O'nyong-nyong-Fieber lässt sich klinisch schwer von Chikungunya unterscheiden. Zeichen einer Infektion sind neben Fieber Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen, Konjunktivitis, geschwollene Lymphknoten und ein makulopapulöser Ausschlag. Übertragen wird das Virus über Anopheles-Mücken, die auch Malaria-Parasiten

übertragen können. Die Malaria-Prävention schützt entsprechend auch vor ONNV-Infektionen (Rezza et al., 2017). Nachweisen lässt sich das RNA-Virus mittels RT-PCR (Kiwanuka et al., 1999). Serologien sind oft unzuverlässig, da es Kreuzreaktionen zwischen ONNV-Antikörpern und CHIKV-Antikörpern gibt (Pezzi et al., 2019b). Es gibt keine spezifische Therapie, jedoch ist das O'nyong-nyong-Fieber selbstlimitierend und Todesfälle wurden bislang nicht gemeldet (Rezza et al., 2017).

2.4.2.3 Semliki-Forest-Virus-Fieber

Das Semliki-Forest-Virus (SFV) gehört ebenso zur Familie der Togaviren und zur Gattung der Alphaviren. Das SFV wurde 1942 erstmals aus Mücken aus dem Semliki-Wald in Uganda isoliert (Cherry et al., 2019a, Manwaring, 1945). Die Zirkulation des Virus in Kenia wurde durch serologische Studien bei Patient*innen mit Fieber zwischen 2009 und 2012 beschrieben (Tigoi et al., 2015). Das Virus wird vor allem über *Aedes*-Mücken aus Wäldern übertragen (Cherry et al., 2019a). In Kenia konnte SFV auch in Zecken nachgewiesen werden (Lwande et al., 2013). Es kann fieberhafte Erkrankungen in Menschen und Tieren verursachen. Infektionen sollen hauptsächlich asymptomatisch verlaufen. Das SFV-Fieber kann jedoch mit selbstlimitierenden, grippeähnlichen Symptomen, schweren Kopfschmerzen sowie Muskel- und Gelenkschmerzen einhergehen (Cherry et al., 2019a). Todesfälle mit Meningo-Enzephalomyelitis wurden gemeldet – unter anderem in Labormitarbeiter*innen (Willems et al., 1979, Cherry et al., 2019a). Es gibt keine bekannte antivirale Behandlung gegen das SFV und bislang auch keinen Impfstoff. Präventionsmaßnahmen decken sich mit denen gegen Chikungunya. Mitarbeitende im Labor sollten sich vor Hautkontakt und Aerosolen mit dem SFV schützen (Cherry et al., 2019a).

2.4.3 Phlebovirus-Erkrankung

2.4.3.1 Riftalfieber

Das Riftalfieber (Rift Valley fever, RVF) wurde erstmals 1930 bei Schafen in Kenia beschrieben (Wright et al., 2019, Linthicum et al., 2016). Epidemien treten oft in Viehbeständen auf, wobei durch Impfungen versucht wird diese einzudämmen. 2021 verschlimmerte das Riftalfieber so die Hungersnot in Madagaskar und löste zusätzlich auch Infektionen beim Menschen aus (Uwishema et al., 2022). Nach 1977 hat sich das RVF von Subsahara-Afrika auf Ägypten, die arabische Halbinsel, Madagaskar und die Komoren ausgebreitet (Linthicum et al., 2016). RVF-Ausbrüche wurden regelmäßig in Tansania von 1930 bis 2007 in 39,2% der Distrikte gemeldet. 2006/2007 gab es in Tansania 309 Meldungen von Infektionen beim Menschen (Sindato et al., 2014). Das RVF-Virus gehört zur Familie der Phenuiviren (früher Bunyaviren) und ist ein Phlebovirus (Wright et al., 2019). Hauptvektor sind *Aedes*-Mücken (Linthicum et al., 2016). Menschen stecken sich jedoch eher über infiziertes Gewebe oder

Flüssigkeiten an und weniger über Moskito-Stiche. Gefährdet sind vor allem Menschen, die in der Viehhaltung tätig sind oder klinische Labortätigkeiten ausüben (Wright et al., 2019, Nicholas et al., 2014, Rugarabamu et al., 2021, Schwentker and Rivers, 1934, WHO, 2018b). Das Rifttalfieber ist selbstlimitierend, kann aber bei geschätzten 1-2% zu schweren Verläufen führen (Wright et al., 2019). Neben Fieber kommt es häufig zu schwerem Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Übelkeit und Schwindel. In schweren Fällen kann es zu neurologischen Störungen, Sehverlust und hämorrhagischem Fieber, welches tödlich verlaufen kann, kommen (Ikegami and Makino, 2011). Zur Diagnostik kann die RT-PCR verwendet werden. Neben Labordiagnostik kann eine Welle an Fehlgeburten bei Schafherden ein Hinweis auf Rifttalfieber sein (Wright et al., 2019). Eine spezifische Therapie existiert nicht. Ein Impfstoff für den Menschen wurde entwickelt, jedoch ist dieser nicht zugelassen und wurde bislang nur experimentell bei Risikogruppen verwendet. Impfkampagnen könnten dagegen Ausbrüche bei Tieren verhindern (WHO, 2018b). Schließlich erschwert die COVID-19-Pandemie durch ähnliche Symptome, Verknappung der Ressourcen und ökonomischer Belastung die Bekämpfung von RVF-Ausbrüchen (Uwishema et al., 2022).

2.5 Atemwegsinfektionen

2.5.1 Virale Erreger

2.5.1.1 Humane Coronaviren

Humane Coronaviren (CoV) sind RNA-Viren und gehören zur Familie Coronaviridae. Der Name entstand aufgrund der kronenähnlichen Erscheinung im Elektronenmikroskop (Tyrrell et al., 1975, Cherry et al., 2019f). Es gibt sieben Coronaviren, die Menschen infizieren. Hasöksüz et al. beschreiben, dass CoV 229E, CoV NL63, CoV HKU1 und CoV OC43 gewöhnliche Erkältungssymptome verursachen. Selten verursachen diese vier Viren auch schwere pädiatrische Atemwegsinfektionen (Hasöksüz et al., 2020, Liu et al., 2021). Das schwere akute Atemwegssyndrom (severe acute respiratory syndrome, SARS) wird durch SARS-CoV-1 ausgelöst. Ein Ausbruch der Infektionskrankheit wurde erstmals im November 2002 in China erkannt. SARS-CoV-1 verbreitete sich in wenigen Monaten auf weitere asiatische Länder und mündete schließlich in eine Pandemie. Die SARS-Pandemie wurde Mitte 2003 von der WHO für beendet erklärt (Feng et al., 2009, Enserink, 2013). Eine SARS-CoV-2-Infektion kann zur Coronavirus-Krankheit-2019 (coronavirus disease 19, COVID-19) führen. COVID-19 wurde erstmalig im Dezember 2019 in China beobachtet und im folgenden Monat wurde das damit verbundene Virus identifiziert. Im Übrigen wurde 2012 ein Atemwegssyndrom in Saudi-Arabien (MERS: Middle East Respiratory Syndrome) auf ein bis dahin unbekanntes Virus zurückgeführt: MERS-CoV.

Dieses breitete sich in Folge über den ganzen Globus aus (Hasöksüz et al., 2020, Park et al., 2020).

2.5.1.1.1 CoV 229E, CoV OC43, CoV NL63 und CoV HUK1

CoV 229E und CoV OC43 wurden in den 1960er Jahren entdeckt (Hamre and Procknow, 1966, McIntosh et al., 1967b, McIntosh et al., 1967a). CoV NL63 wurde erstmals 2004 in den Niederlanden isoliert (Van Der Hoek et al., 2004). CoV HUK1 wurde ebenfalls 2004 erstmalig in Hong Kong isoliert (Woo et al., 2005). Ein saisonales Auftreten von CoV-Infektionen mit Schwerpunkt auf die Wintermonate wurde beschrieben. Hierbei überwiegen CoV 229E- und CoV OC43-Infektionen (Cherry et al., 2019f). In Kenia konnte ein Vorherrschen von CoV OC43 beobachtet werden (Sipulwa et al., 2016). Die vier CoV kommen weltweit vor und Reinfektionen sind gängig. In Tansania konnten Coronaviren in Nasenabstrichen von Kindern mit Erkältungssymptomen nachgewiesen werden (Kwiyochea et al., 2020). Eine rein klinische Diagnostik ist nicht möglich und Koinfektionen mit anderen respiratorischen Viren sind häufig. Weiterhin kommen asymptomatische Verläufe vor. Labordiagnostisch lassen sich diese Viren in Nasen-Rachen-Abstrichen mittels RT-PCR nachweisen. Eine spezifische antivirale Therapie steht nicht zur Verfügung und entsprechend wird eine Infektion supportiv behandelt. Aufgrund des häufig milden Verlaufs werden hygienische Gesichtspunkte zur Prävention empfohlen (Liu et al., 2021).

2.5.1.1.2 SARS-CoV-1

SARS-CoV-1 wurde erstmalig 2003 in verschiedenen Laboratorien unabhängig voneinander isoliert (Drosten et al., 2003, Ksiazek et al., 2003). Die Pandemie, die dieses Virus verursacht hatte, führte zu 8096 Infektionsfällen und 774 Todesfällen. Bei Kindern wurden geringere Infektionszahlen dokumentiert und entsprechende Todesfälle wurden nicht gemeldet (WHO, 2015, Cherry et al., 2019f). Über Bindung an das Angiotensin-konvertierende Enzym 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) gelangt das Virus in die Zelle (Li et al., 2003). Auch SARS-CoV-2 und CoV NL63 nutzen ACE2 als Rezeptor (Jackson et al., 2022). SARS-CoV-1 verbreitet sich stark durch Aerosole, wobei Kinder weniger infektiös sind als Erwachsene. Fieber, Husten und Diarrhö sowie bei Kindern selten Lungenentzündungen können bei SARS auftreten. Eine sichere Diagnose lässt sich mittels RT-PCR stellen. Eine spezifische Therapie existiert nicht. (Cherry et al., 2019f). Präventiv werden Quarantäne-Maßnahmen sowie Masken und Schutzbrillen im Patientenkontakt empfohlen (Chow, 2004).

2.5.1.1.3 MERS-CoV

MERS-CoV wurde erstmals 2012 in Saudi-Arabien aus dem Sputum eines 60-jährigen Patienten mit akuter Pneumonie isoliert (Zaki et al., 2012). Initial bestand der Name CoV Erasmus Medical Center. Später erfolgte eine Begriffsrevision und man einigte sich im

Konsensverfahren auf MERS-CoV (De Groot et al., 2013). Es kam über den Globus verteilt zu weiteren Infektionen – meistens über Kontakt zur Arabischen Halbinsel (Cherry et al., 2019f). 2015 kam es in Südkorea zu einem nosokomialen Ausbruch mit 186 Infizierten (Korea Centers for Disease Control and Prevention, 2015). Epidemiologische Daten zu Infektionen bei Kindern existieren kaum. Einzelne Todesfälle bei Kindern mit Vorerkrankungen sind bekannt. Andernfalls betrifft das Virus vor allem Erwachsene (Thabet et al., 2015, Rajapakse and Dixit, 2021). Als zoonotisches Virus konnte unter anderem im Sudan und in Äthiopien bei Dromedaren eine breite Seropositivität für MERS-CoV festgestellt werden (Reusken et al., 2014). MERS zeigt sich beim Menschen oft durch Erkältungssymptome, Fieber und Entzündung der unteren Atemwege. MERS und SARS zeigen starke Ähnlichkeiten. Das Outcome scheint bei MERS jedoch schlechter zu sein als bei SARS. Eine Labordiagnostik mittels RT-PCR ist möglich. Eine spezifische Therapie existiert nicht. Präventionsmaßnahmen entsprechen denen der SARS-Pandemie (Cherry et al., 2019f, Corman et al., 2012).

2.5.1.1.4 SARS-CoV-2

SARS-CoV-2-Infektionen können beim Menschen eine Erkrankung namens COVID-19 hervorrufen. SARS-CoV-2 wurde erstmalig im Dezember 2019 in Wuhan, China isoliert und erhielt den Namen 2019-nCoV (Novel Coronavirus, *neuartiges Coronavirus*). Das Virus fiel durch eine ungewöhnliche Häufung an Pneumonien ohne bekannten Erreger auf. Vor allem bei Menschen, die den Großhandelsmarkt für Fische und Meeresfrüchte in Wuhan besuchten (Zhu et al., 2020). Seit seiner Entdeckung breitete sich das Virus über alle Kontinente aus und führte so zur COVID-19-Pandemie. Das 2019-nCoV wurde März 2020 in SARS-CoV-2 umbenannt (Gorbalenya et al., 2020). Neben der Umbenennung wurde betont, dass das Virus möglicherweise einen zoonotischen Ursprung in Fledermäusen hat und zu einem großen Teil dem SARS-CoV-1 ähnelt (Zhou et al., 2020). Eine Ansteckung erfolgt meist über Tröpfcheninfektion beziehungsweise Aerosole. Etwa 40% der Infektionen verlaufen asymptomatisch. Typische Symptome sind Husten, Fieber und Halsschmerzen, Schnupfen sowie Verlust des Geschmacks- und Geruchssinns. In unter 20% der Fälle kommt es zu einer Pneumonie. Kritische Verläufe kommen gehäuft bei Menschen mit chronischen Vorerkrankungen, Immunsuppression oder im höheren Alter vor. Komplikationen können u.a. thromboembolische Ereignisse, akutes Nierenversagen und seltener beispielhaft Myokarditis und Sepsis sein. Zur Diagnose werden Antigen-Schnelltest durch Nasenabstrich als Screening empfohlen. „Goldstandard [...] ist der PCR-Test“ (Herold, 2023). Eine serologische Diagnostik wird für die Akutdiagnostik nicht empfohlen. Bedeutung hat sie für epidemiologische Studien (Runkel et al., 2021). Häufig liegt im Blutbild eine Lymphozyto- und Thrombozytopenie vor. In der Bildgebung lassen sich milchglasartige Infiltrate in der Lunge feststellen. Bei jungen, ferner gesunden Patienten wird lediglich eine supportive Therapie empfohlen. Weitere

Therapiemöglichkeiten mit höherem Alter stellen Steroid-Gabe, Heparinisierung sowie Sauerstoffgabe bei Hypoxie dar. Als spezifische Therapie stehen bei schweren Verläufen monoklonale Antikörper und weitere antivirale Medikamente gegen SARS-CoV-2 zur Verfügung. Monatelang anhaltende Beschwerden mit neuropsychiatrischen Symptomen werden als Long- oder Post-COVID-Syndrom bezeichnet. Zur Infektionsprävention wird geraten Hygiene- und Abstandsregeln zu beachten sowie als Atemschutz eine FFP2-Maske zu verwenden. Weiterhin gibt es verschiedene Impfstoffe, die vor schweren Verläufen schützen (Herold, 2023, Herold, 2022). In den USA sind für Kinder und Jugendliche zwei mRNA-basierte Impfstoffe und ein proteinbasierter Impfstoff zugelassen (Rosenberg et al., 2023). Kinder neigen zu asymptomatischen oder milderem COVID-19-Verläufen. Nichtsdestotrotz können Kinder SARS-CoV-2 verbreiten (Rajapakse and Dixit, 2021). Nach einer SARS-CoV-2-Infektion kann es selten bei Kindern und Jugendlichen zu einem multisystemischen Entzündungssyndrom kommen – auch PIMS (Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome) genannt. Etwa 2 bis 6 Wochen nach der Genesung von COVID-19 treten hier bei Kindern übermäßige Entzündungsreaktionen auf. PIMS weist Symptome auf, die dem Kawasaki-Syndrom ähneln. Neben Fieber kann es an diesem Punkt beispielsweise zu Vaskulitiden der Koronararterien kommen. Die Therapie gleicht der des Kawasaki-Syndroms (Patel, 2022). Weiterhin wurde beschrieben, dass Kinder und Jugendliche nach einer COVID-Infektion häufiger an Diabetes erkranken als ohne oder nach anderen respiratorischen Infektionen (Barrett et al., 2022). Gerd Herold beschreibt eine „im Zeitverlauf [wechselnde] Dominanz [...] [der] Varianten des SARS-CoV-2: „Alpha“ (B.1.1.7), „Beta“ (B.1.351), [...] „Delta“ (B.1.617), seit 2021/22 Omikron (B.1.1.529). Omikron hat eine höhere Infektiosität, aber geringe[re] Letalität als Delta“. Es besteht eine „höhere Letalität in Ländern mit unzureichender medizinischer Versorgung und bei fehlendem Impfschutz“ (Herold, 2023). In Uganda konnte von März 2020 bis Januar 2021 das Hervorstechen der Variante A.23.1 festgestellt werden (Bugembe et al., 2021). Tegally et al. beschreiben ein Vorherrschen der B.1-Varianten auf dem afrikanischen Kontinent (Tegally et al., 2022). Die SARS-CoV-2 Variante „Delta“ (B.1.617) wurde März 2021 zuerst in Indien gemeldet und breitete sich in wenigen Monaten weltweit aus und wurde zur dominierenden Variante (Choi and Smith, 2021). Ende November 2021 wurde die Omikron-Variante (B.1.1.529) erstmals in Südafrika festgestellt, welche sich schnell weltweit ausbreitete (Petersen et al., 2022). Insgesamt wurde eine geringere Anfälligkeit in Afrika beobachtet. Was das angeht, könnte die durchaus jüngere Population Ursache dafür sein. Weitere Forschung hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen hohen Malaria-Infektionen und niedrigen COVID-19-Raten wird benötigt (Osei et al., 2022). Darüber hinaus konnte von Souris et al. gezeigt werden, dass womöglich SARS-CoV-2-ähnliche Viren exemplarisch in einer

Kohorte der Demokratischen Republik Kongo bereits 2019 vor der COVID-19-Pandemie zur Bildung von spezifischen Antikörpern gegen SARS-CoV-2 geführt haben. Coronaviren, die dortige Fledermäuse befallen, werden als potentielle SARS-CoV-2-ähnliche Viren verdächtigt (Souris et al., 2021). Ebenfalls konnten Tso et. al entsprechende Antikörper mit Kreuzreaktivität gegen SARS-CoV-2 vor der COVID-19-Pandemie (März bis Mai 2019) in Tansania nachweisen, vermuten als Ursache jedoch eine hohe Prävalenz an humanen Coronaviren (Tso et al., 2021). Im April/Mai 2020 haben die Behörden in Tansania aufgehört, COVID-19-Statistiken zu veröffentlichen. Bis zu diesem Zeitpunkt waren 509 Infektionen und 21 Todesfälle offiziell bestätigt worden. Weiterhin wurden Maßnahmen zur Eindämmung der Virusausbreitung aufgehoben. Eine Massenquarantäne wurde nie eingeführt (Makoni, 2021, WHO, 2023a, Lyimo et al., 2022). Lyimo et al. beschreiben für Juli 2021 im Nord-Osten Tansanias Seropositivität für SARS-CoV-2 bei über einem Drittel der Kinder und Jugendlichen. Die erste Lieferung an COVID-19-Impfstoffen erreichte Tansania am 24. Juli 2021 (Lyimo et al., 2022). Ab Juni 2021 meldeten tansanische Behörden wieder COVID-19-Fälle an die WHO und allein im August 2021 wurden mehr als 20.000 Fälle mit über 500 Todesfällen gemeldet. Bisher gab es in Tansania insgesamt rund 43.000 bestätigte COVID-19-Fälle mit 846 Todesfällen, die der WHO gemeldet wurden (WHO, 2023a). In Gambia stellten Jarju et al. von 2020 bis 2022 die Dominanz von SARS-CoV-2 unter den respiratorischen Viren dar. Lediglich bei Kindern überwiegen Rhinoviren (Jarju et al., 2023). Lewis et al. konnten bei Kindern im Gegensatz zu Erwachsenen in Afrika eine niedrigere Seroprävalenz für SARS-CoV-2 aufzeigen. Dies galt auch für ländliche Gebiete im Gegensatz zu urbanen Gebieten (Lewis et al., 2022).

2.5.1.2 Humanes Respiratorisches Synzytial-Virus

Das Humane Respiratorische Synzytial-Virus (RSV) ist der häufigste Erreger bei Kindern mit einer akuten Infektion der unteren Atemwege und stellt zudem bei Säuglingen eine häufige Todesursache dar (Shi et al., 2015, Lozano et al., 2012). Auch ältere Erwachsene sind von Infektionen durch das RS-Virus betroffen (Baum, 2020). 60% der akuten Atemwegsinfektionen bei Kindern werden nach Schätzungen der WHO durch RSV verursacht (Piedimonte and Perez, 2014). 97% der RSV-zugeschriebenen Todesfälle fanden nach Li et al. in einkommensschwachen Ländern statt (Li et al., 2022). Darüber hinaus konnte auch in Afrika ein vermehrtes Auftreten bei Kindern festgestellt werden (Kenmoe et al., 2018). Insbesondere in Tansania stellen RSV-Infektionen einen entscheidenden Anteil an Atemwegsinfektionen (Umuhoza et al., 2021). Saisonale Effekte konnten in tropischen Regionen nachgewiesen werden (Chew et al., 1998). RSV ist ein RNA-Virus und gehört zur Familie der Paramyxoviridae. RSV-Infektionen führen bei Kindern fast immer zu Symptomen. Diese reichen von Schnupfen und Husten bis hin zu Atemnot und Todesfällen (Piedimonte and

Perez, 2014). Die Diagnostik beruht vor allem auf RT-PCR-Verfahren (Zhang et al., 2020). Eine pharmakologische Therapie existiert nicht, sodass lediglich eine supportive Behandlung in Frage kommt. Präventiv gilt es auf Hygiene, insbesondere regelmäßiges Händewaschen, zu achten (Piedimonte and Perez, 2014). Maßnahmen gegen die COVID-19-Pandemie konnten ebenso RSV-Infektionen reduzieren (Park et al., 2021). Eine Impfung steht noch nicht zur Verfügung, wobei sich einige Impfstoffe in der Entwicklung befinden und die WHO-Überwachungssysteme zur Erhebung von unterstützenden Daten aufbaut (Pebody et al., 2020, Mejias et al., 2020). Die Entwicklung von Impfstoffen, Impfstoffe für Schwangere zur maternalen Immunisierung und vertikalen Übertragung von Antikörpern an den Fötus und weiteren monoklonalen Antikörpern ist im vollen Gange (Meissner, 2020, Navarro Alonso et al., 2021, Kampmann et al., 2023). Palivizumab ist ein bekannter monoklonaler Antikörper, der durch Bindung des Fusionsproteins des RS-Virus eine Infektion verhindert. Aufgrund der hohen Kosten ist sein Einsatz vor allem auf Industriestaaten und Risikopatient*innen beschränkt (Laudanno et al., 2020, Meissner, 2019). Im Jahr 2024 hat die STIKO zudem die Empfehlung zur RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab ausgesprochen. Alle Neugeborenen und Säuglinge sollen vor bzw. in ihrer 1. RSV-Saison geimpft werden (Koch et al., 2024). Die Immunisierung mit Nirsevimab schützt vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion (Drysdale et al., 2023). Als maternale Immunisierung wird in Deutschland Abrysvo® von der Firma Pfizer Off-Label eingesetzt. Von der FDA ist dieser Impfstoff bereits für Schwangere zugelassen (Patel et al., 2024).

2.5.1.3 Humanes Metapneumovirus

Das Humane Metapneumovirus (MPV) ist ein RNA-Virus, gehört zur Familie Paramyxoviridae und wurde erstmals 2001 bei jungen Kindern in den Niederlanden isoliert (Van Den Hoogen et al., 2001). Das Virus ist weltweit verbreitet und Infektionen treten sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen auf (Kahn, 2006). Eine Prävalenz in Afrika bzw. Tansania konnte nachgewiesen werden (Ramocha et al., 2021, Kwiyochea et al., 2020). In der Regel stecken sich Kinder bis 5 Jahre an und machen später im Leben eine erneute Infektion durch (Uddin and Thomas, 2022, Schuster et al., 2014). Das Virus löst Infektionen der unteren und oberen Atemwege aus (Ramocha et al., 2021). Es ähnelt dem RSV und löst entsprechend ähnliche Symptome aus (Papenburg and Boivin, 2010, Schreiner et al., 2019). MPV kann mittels RT-PCR nachgewiesen werden (Kahn, 2006). Jongbloed et. al konnte zeigen, dass SARS-CoV-2 und MPV 2020 unabhängig voneinander zirkulierten (Jongbloed et al., 2021). Es gibt keine Therapie oder Impfung gegen das MPV (Wang et al., 2021a). Schuster et. al erhoffen sich, dass monoklonale Antikörper gegen RSV auch gegen MPV helfen werden (Schuster et al., 2014).

2.5.1.4 Humane Parainfluenzaviren

Das Humane Parainfluenza-Virus (PIV) lässt sich in vier Typen (Typ 1 bis 4) einteilen, die alle Atemwegsinfektionen bei Kindern und Erwachsenen auslösen. Erstmals wurde das Virus 1955 bei Kindern mit Pseudokrupp (akute Laryngotracheitis) isoliert (Branche and Falsey, 2016, Chanock, 1956). Es werden global 13% der unteren Atemwegsinfektionen mit PIV in Verbindung gebracht (Wang et al., 2021b). Auch in Afrika bzw. Tansania wurde das Vorkommen von PIV in pädiatrischen Atemwegsinfektionen häufig nachgewiesen (Ho, 2014, Sanou et al., 2016, Umuhoza et al., 2021, Kwiyochea et al., 2020). Saisonale Effekte konnten in tropischen Regionen nicht nachgewiesen werden (Chew et al., 1998). Humane Parainfluenza-Viren sind RNA-Viren aus der Familie der Paramyxoviridae. Übertragen wird das Virus von Mensch zu Mensch beziehungsweise durch Tröpfcheninfektion. Bei Kindern führt es meist zur Infektion der oberen Atemwege bis hin zur Mittelohrentzündung. Fieber, bellender Husten und Stridor sind typische Begleitsymptome. Infektionen der unteren Atemwege wie Bronchiolitis bis hin zur Lungenentzündung sind seltener. PIV Typ 1 wird häufig mit Pseudokrupp assoziiert. Die restlichen Typen zeigen keine auffallenden Merkmale, sodass eine Labor-Diagnostik notwendig ist. Multiplex-RT-PCR ist für den Nachweis und die Unterscheidung der vier Typen in Nasen-Rachen-Abstrichen besonders hilfreich. Eine lizenzierte antivirale Therapie gegen PIV existiert nicht. Kortikosteroide können bei Pseudokrupp helfen. Eine Impfung steht nicht zur Verfügung. Impfstoffentwicklung und die Identifizierung von pharmakologischen Substanzen sind in vollem Gange (Branche and Falsey, 2016). Maßnahmen gegen die Ausbreitung der COVID-19-Pandemie reduzieren zudem PIV-Infektionen (Park et al., 2021).

2.5.1.5 Humane Adenoviren

Humane Adenoviren (AV) sind DNA-Viren aus der Familie Adenoviridae (Kazmi et al., 2020). Sie wurden erstmals 1953 aus adenoidem Gewebe (menschliche Rachenmandeln) isoliert (Rowe et al., 1953). Sie sind weltweit verbreitet und konnten auch in Afrika bzw. Tansania bei Atemwegsinfektionen nachgewiesen werden (Lynch and Kajon, 2021, Umuhoza et al., 2021, Sanou et al., 2016, Kwiyochea et al., 2020). Schätzungsweise verlaufen 50% der AV-Infektionen asymptomatisch. Ansonsten verursachen sie milde Infektionen der Atemwege, können sich aber auch außerhalb der Atemwege (Magen-Darm-Trakt oder Bindehaut des Auges) klinisch manifestieren. Junge Kinder sind durch ein sich erst entwickelndes humorales Immunsystem besonders betroffen. Es gibt mehr als 52 verschiedene Serotypen von Adenoviren sowie weitere Einteilungen (Lynch and Kajon, 2021, Kazmi et al., 2020). Mittels Multiplex-PCR können Adenovirus-Serotypen in Nasen-Rachen-Abstrichen bestimmt werden (Lee et al., 2010, Zhang et al., 2020). Erkrankungen sind in der Regel selbstlimitierend. Antivirale Therapien sind zurzeit nicht zugelassen. Bei schweren Verläufen wird in der Literatur

jedoch die Verwendung von Cidofovir erwähnt (Alcarno et al., 2020). Ein Impfstoff ist bislang nur dem US-Militär vorbehalten. Die Einschränkung wird mit einer kurzzeitigen Virausscheidung nach Impfung begründet. Weitere Impfstudien sind in Planung (Lynch and Karon, 2021).

2.5.1.6 Humane Enteroviren

Humane Enteroviren gehören zur Familie Picornaviridae und sind RNA-Viren (Simmonds et al., 2020, Sinclair and Omar, 2022). Zu den Humanen Enteroviren gehören die Spezies Enterovirus A bis D. Diese beinhalten unter anderem Subtypen, die historisch gewachsen abweichende Namen besitzen. Bekannte Vertreter sind Coxsackie-Viren und das Polio-Virus. Enteroviren (EV) verursachen dementsprechend ein großes Spektrum an Krankheiten, die verschiedene Organe betreffen können (Simmonds et al., 2020). EV vermehren sich im Rachen und im Darm, sodass sie sich mit entsprechenden Abstrichen mittels RT-PCR nachweisen lassen. Weiter können EV das Nervensystem befallen. Infektionen treten weltweit auf und betreffen vor allem Kinder. Kwiyochea et al. konnten in Tansania Enteroviren bei Kindern mit Erkältungssymptomen nachweisen (Kwiyochea et al., 2020). Eine spezifische Therapie gegen Enteroviren existiert nicht. Lediglich gegen das Polio-Virus existiert ein effektiver Impfstoff (Sinclair and Omar, 2022).

2.5.1.7 Rhinoviren

Das Rhinovirus (RV) ist ein RNA-Virus der Familie Picornaviridae und der Gattung Enterovirus und wurde erstmals 1956 bei Patient*innen mit leichten Atemwegsinfektionen isoliert (Price, 1956, Vandini et al., 2019). Es gibt über 150 Serotypen (Vandini et al., 2019, Palmenberg et al., 2009). Hauptverantwortlich für die gewöhnliche Erkältung lässt es sich mittels RT-PCR nachweisen (Baillie et al., 2018, Zhang et al., 2020). Auch in den Tropen (Vietnam, Sambia, Burundi, Kenia, Tansania) konnte dies bei Kindern bestätigt werden (Yoshida et al., 2010, Simusika et al., 2015, Esposito et al., 2012, Hammitt et al., 2012, Kwiyochea et al., 2020, Sanou et al., 2016). Weiterhin konnte eine Verbindung zwischen Asthma-Exazerbationen und dem Rhinovirus gezogen werden (Bizzintino et al., 2011). Zudem wurde das Humane Rhinovirus C auf den Philippinen mit schweren Verläufen in Verbindung gebracht (Fuji et al., 2011, Esneau et al., 2022). Eine zugelassene Therapie gegen RV-Infektionen existiert nicht. Die Impfstoffentwicklung scheitert vor allem an der Breite der verschiedenen Serotypen, wobei Impfstoffe in Tierversuchen bereits Erfolge verzeichnen konnten (To et al., 2017). Die Maßnahmen gegen die COVID-19-Pandemie schienen nicht gegen Rhinoviren zu helfen. Darüber hinaus gibt es Anzeichen, dass eine Primärinfektion mit Rhinovirus vor einem schweren Verlauf mit SARS-CoV-2 als Sekundärinfektion schützt (Esneau et al., 2022). Dee et al. fanden heraus, dass die Replikation von SARS-CoV-2 in Präsenz von RV eingeschränkt

ist. Dies geschieht durch eine durch RV getriggerte Interferon-Antwort, welche die meisten Zellen unzugänglich für SARS-CoV-2 macht (Dee et al., 2021).

2.5.1.8 Influenzaviren

Influenzaviren gehören zur Familie Orthomyxoviridae und sind RNA-Viren. Es gibt vier verschiedene Typen (A bis D). Die wichtigsten Vertreter sind das Influenzavirus A und das Influenzavirus B. Influenzavirus C ist seltener und verursacht nur milde Infektionen. Influenzavirus D wurde bislang nicht im Menschen nachgewiesen (Petrova and Russell, 2018, WHO, 2018a, Cherry, 2019). Subtypen des Influenzavirus A haben bereits Pandemien verursacht. Die Subtypen werden nach den Oberflächenproteinen Hämagglutinin (H) und Neuraminidase (N) eingeteilt (WHO, 2018a). Influenza-A-Virus H1N1 und Influenzavirus B verursachen eher Infektionen in jüngeren Menschen (Petrova and Russell, 2018). Ersteres war auch für die Pandemie 2009 verantwortlich (WHO, 2018a). Die Influenza wird auch als Grippe bezeichnet und zeichnet sich durch plötzliches Fieber, Schüttelfrost, Husten, Schnupfen, Halsschmerzen, Kopfschmerzen und Gliederschmerzen aus (Sockrider, 2020, WHO, 2018a). Weltweit gibt es jährlich bis zu 5 Millionen schwere Verläufe und bis zu 650.000 Todesfälle (WHO, 2018a). Auch in Subsahara-Afrika konnten Influenzaviren in Atemwegsinfektionen nachgewiesen werden (Ho, 2014, Kwiyoche et al., 2020). Nationale Influenza-Zentren zur Surveillance konnten in Afrika und Tansania aufgebaut werden (Igboh et al., 2021, Sanicas et al., 2014). Viruskultur gelte nach Zhang et al. als Goldstandard zur Diagnostik von Influenzavirus-Infektionen (Zhang et al., 2020). Nichtsdestoweniger wird die einfachere RT-PCR zur molekularen Diagnostik von Influenza-spezifischen RNA empfohlen (Zhang et al., 2020, WHO, 2018a). Eine antivirale Therapie ist Patient*innen aus Risikogruppen oder mit einem schweren Verlauf vorbehalten. Empfohlen werden Neuraminidase-Inhibitoren wie Oseltamivir (WHO, 2018a). An einer langfristigen Impfung wird noch geforscht. Zurzeit gilt vor allem für Risikogruppen als Prävention eine jährliche Impfung, die versucht die saisonalen Entwicklungen der Influenzaviren jedes Jahr neu vorherzusagen (Du et al., 2021, WHO, 2018a).

2.5.1.9 Humanes Bocavirus

Das Humane Bocavirus (HBoV) wurde erstmals 2005 in Schweden bei Kindern mit akuten Atemwegsinfektionen isoliert (Allander et al., 2005). HBoV gehört zur Familie Parvoviridae und ist ein DNA-Virus (Petrarca et al., 2020). Interessanterweise ist es das einzige humanpathogene Parvovirus neben Parvovirus B19, welches Ringelröteln verursacht (Albuquerque et al., 2007). HBoV-Infektionen wurden weltweit nachgewiesen und neben Atemwegsinfektionen wurden sie auch mit Infektionen des Magen-Darm-Trakts in Verbindung gebracht (Rikhotso et al., 2018, Abdelqader et al., 2021). Das HBoV wurde ebenfalls bei

pädiatrischen Atemwegsinfektionen in Mwanza, Tansania, nachgewiesen (Kwiyolecha et al., 2020). Es gibt 4 verschiedene Typen. HBoV2, HBoV3 und HBoV4 wurden erstmals bei Magen-Darm-Infektionen 2009-10 entdeckt (Christensen et al., 2019, Arthur et al., 2009, Kapoor et al., 2010, Rikhotso et al., 2018). HBoV1 verursacht Atemwegsinfektionen und Asthma-Exazerbationen. Symptome wie Husten, Schnupfen, Stridor und Fieber sind gängig (Söderlund-Venermo, 2019). Auch schwere Verläufe wurden bereits gemeldet (Moesker et al., 2015). PCR aus Nasen-Rachen-Abstrichen wird als Diagnostik-Methode verwendet. Der Nachweis von IgM-Antikörpern ist zudem für die Bestätigung einer akuten Infektion durchaus nützlich (Söderlund-Venermo, 2019). Dies vor allem, da es Hinweise für ein längeres Fortbestehen des Virus auch nach Infektion gibt. Die Erweiterung der Diagnostik auf HBoV1-spezifische mRNA in Nasen-Rachen-Abstrichen wird diskutiert (Xu et al., 2017). Koinfektionen sind häufig, sodass Unklarheit bezüglich der Virulenz besteht (De et al., 2022, Wang et al., 2022). Virämien konnten im Serum pädiatrischer Patient*innen nachgewiesen werden (Bubshait et al., 2015). Eine spezifische Therapie oder Präventionsmaßnahme existiert nicht (Christensen et al., 2019).

2.5.2 Bakterielle Erreger

2.5.2.1 *Mycoplasma pneumoniae*

Mykoplasmen wurden von Nocard und Roux 1898 erstmals in Rindern mit Pneumonie entdeckt. Sie sind viel kleiner als andere Bakterien (Nocard et al., 1990, Nocard and Roux, 1898). *Mycoplasma pneumoniae* ist ein bekannter Erreger atypischer Pneumonien und wurde 1962 identifiziert (Chanock et al., 1962). 1944 entdeckte Monroe A. Eaton den Erreger erstmals im Sputum von Patient*innen mit atypischen Pneumonien. Bis 1962 war man sich jedoch unschlüssig, ob es sich um ein Virus handelt, sodass der Erreger viele Jahre als „Eaton agent“ bezeichnet wurde (Marmion, 1990, Eaton et al., 1944). *Mycoplasma pneumoniae* kommt endemisch vor, kann aber zusätzlich saisonal oder in Form von Epidemien auftreten. Früher wurde angenommen, dass Infektionen vor allem in geschlossenen Populationen wie zum Beispiel in Internaten oder in Kasernen auftreten. Durch bessere diagnostische Möglichkeiten konnte man Infektionen auch in der Allgemeinbevölkerung nachweisen (Cherry et al., 2019d). Am meisten sind dabei Grundschul Kinder betroffen (Monto et al., 1974). Kinder unter 5 Jahre zeigen schwerere Verläufe (Ma et al., 2015). In Uganda konnte bei 15,6% der Kinder mit respiratorischen Symptomen eine Infektion mit *Mycoplasma pneumoniae* nachgewiesen werden (Nantanda et al., 2021). Eine Infektion erfolgt über Aerosole. Sie zeichnet sich meist durch Fieber und Husten aus. Eine Pneumonie verläuft „in der Regel schwerwiegender“ bei „vorbestehenden kardiorespiratorischen Problemen, Immundefizienz und der Sichelzellerkrankheit“ (Cherry et al., 2019d). Radiologisch lassen sich häufig bilaterale interstitielle Infiltrate erkennen (Hsieh et al., 2007). Oft besteht eine Diskrepanz zwischen der

klinischen Präsentation und dem radiologischen Befund. Die Leukozytenzahl ist meist normal. Neben Mykoplasmen führen auch weitere Erreger zu atypischen Pneumonien, weshalb eine PCR-Diagnostik sinnvoll ist (Chang et al., 2014). Neben der Lunge können auch andere Organe durch *Mycoplasma pneumoniae* in Mitleidenschaft gezogen werden. Beispielsweise können die oberen Atemwege, die Haut, das Nervensystem oder das Herz-Kreislaufsystem betroffen sein, um nur einige zu nennen. Hinter dem Pathomechanismus werden direkte und indirekte Reaktionen vermutet, die durch das Bakterium ausgelöst werden, wie Entzündungsreaktionen, autoimmune Reaktionen und vaskuläre Blockierungen (Narita, 2016). Eine Therapie erfolgt antibiotisch. Bei Kindern werden primär Makrolide wie Erythromycin oder Azithromycin empfohlen (Cherry et al., 2019d). Makrolid-Resistenzen in *Mycoplasma pneumoniae* sind vor allem aus Asien bekannt (Kim et al., 2022). Alternativ kann auf Tetracycline oder Fluorchinolone zurückgegriffen werden (Krafft and Christy, 2020, Cherry et al., 2019d). Eine frühe Anwendung von Steroiden bei schweren Verläufen verbessert das klinische Ergebnis (Huang et al., 2014). Menschen mit Vorerkrankungen wie z.B. der Sichelzellerkrankheit könnten im Falle eines Ausbruchs in einer geschlossenen Einrichtung von Azithromycin als Präventionsmittel profitieren (Hyde et al., 2001). Reinfektionen sind häufig. Ein Impfstoff steht nicht zur Verfügung (Jiang et al., 2021).

2.5.2.2 *Chlamydia pneumoniae*

Chlamydia pneumoniae wurde erstmals 1990 korrekt beschrieben, vorher wurde die Existenz lange vermutet und wenige Jahre zuvor fälschlicherweise als ein weiterer Stamm von *Chlamydia psittaci* angesehen, welches durch Vögel übertragen wird. Die Übertragung von *Chlamydia pneumoniae* erfolgt von Mensch zu Mensch (Grayston et al., 1986, Grayston et al., 1990, Kleemola et al., 1988). 1999 wurde die Gattung *Chlamydia* aufgeteilt und *Chlamydia pneumoniae* der Gattung *Chlamydophila* zugeteilt (Everett et al., 1999). Die Bezeichnung *Chlamydophila pneumoniae* und die Existenz einer Gattung namens *Chlamydophila* werden jedoch kontrovers diskutiert und von vielen nicht vollständig akzeptiert (Pannekoek et al., 2016). In Kenia konnte von 2006 bis 2008 in Flüchtlingslagern bei Menschen mit respiratorischen Symptomen bei 3,8% *Chlamydia pneumoniae* nachgewiesen werden (Kim et al., 2012). Im Jahr 1990 wurden in Dodoma, Tansania Antikörper für *Chlamydia pneumoniae* bei Kindern nachgewiesen (Aldous et al., 1996). Infektionen betreffen hauptsächlich die Atemwege und verlaufen meist mild bis asymptomatisch, können aber auch schwer verlaufen (Cherry et al., 2019e). Bei Kindern mit Sichelzellerkrankheit und Fieber wurde in Uganda eine hohe Prävalenz von *Chlamydia pneumoniae* festgestellt (Ochaya et al., 2018). Die Diagnose von *Chlamydia pneumoniae* erfolgt in der Regel durch einen Nasen-Rachen-Abstrich und anschließende Kultivierung. Serologien finden ebenfalls häufig Anwendung (Cherry et al., 2019e). PCR wird jedoch im Rahmen von Infektionsausbrüchen empfohlen (Benitez et al.,

2012). Zur Therapie werden bei Kindern Makrolide wie Erythromycin, Clarithromycin oder Azithromycin empfohlen. Bei Erwachsenen kommen zudem sowohl Tetrazykline als auch Fluorchinolone zum Einsatz (Cherry et al., 2019e).

2.5.2.3 *Bordetella pertussis* und *Bordetella parapertussis*

Pertussis (lateinisch für starker Husten) ist eine Krankheit, die durch *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis* und *Bordetella holmesii* verursacht werden kann (Cherry et al., 2019c). *Bordetella pertussis* wurde erstmals im Jahr 1906 von Bordet und Gengou isoliert (Bordet and Gengou, 1906). Berichte über erfolgreiche Impfungen mit abgetöteten Bakterien gab es bereits 1925 (Madsen, 1925). In den 1930er Jahren wurde zum ersten Mal *Bordetella parapertussis* isoliert (Eldering and Kendrick, 1938). Infektionen mit *Bordetella parapertussis* verlaufen im Vergleich kürzer und weniger schwer (Mastrantonio et al., 1998). *Bordetella holmesii* wurde erstmals im Jahr 1995 beschrieben (Weyant et al., 1995). Es kann auch selten für Pertussis verantwortlich sein. Pertussis (Keuchhusten) beschreibt eine hoch ansteckende Infektionskrankheit der Atemwege, die mit trockenen Hustenattacken einhergeht und vornehmlich nicht-immunisierte Kinder im Alter von einem Jahr bis elf Jahren betrifft. Keuchhusten zieht sich über 6 bis 12 Wochen und verläuft in drei Stadien: Katarrhalstadium, Paroxysmalstadium und Konvaleszenzstadium. Im ersten Stadium ähneln die Symptome einer Erkältung. Im Paroxysmalstadium tritt der anfallsartige Husten gefolgt von einem charakteristischen, lautstarken Einatmen (Keuchen) auf. Im Konvaleszenzstadium klingen die Symptome langsam ab. Bei Säuglingen kann es zu schweren Verläufen mit bspw. Pneumonie und/oder Enzephalopathie kommen. Milde und asymptomatische Verläufe treten sowohl bei geimpften als auch bei ungeimpften Kindern auf. Impfungen verbessern allerdings das Überleben im Säuglingsalter. Pertussis-ähnliche Symptome können jedoch auch von anderen Bakterien und Viren verursacht werden. PCR aus Nasen-Rachen-Abstrichen ist in der Diagnostik der Kultivierung überlegen (Cherry et al., 2019c). In Uganda konnte bei 15% der Kinder mit persistierendem Husten mittels PCR eine Infektion mit *Bordetella pertussis* oder *Bordetella parapertussis* festgestellt werden (Kayina et al., 2015). In Tansania konnte Pertussis vereinzelt bei Kindern mit respiratorischen Symptomen beobachtet werden (Kwiyochea et al., 2020, Elfving et al., 2018). *Bordetella holmesii* enthält wie *Bordetella pertussis* die IS481-Sequenz, sodass es zu falsch-positiven *B. pertussis*-Nachweisen kommen kann (Reischl et al., 2001). Bakteriämie mit *Bordetella holmesii* wurde bei Kindern mit Sichelzellerkrankheit nachgewiesen (McCavit et al., 2008). Klassischerweise wird therapeutisch Erythromycin eingesetzt, aber auch neuere Makrolide sollten effektiv sein (Cherry et al., 2019c). Azelluläre Pertussisimpfstoffe werden heutzutage in Kombination fast überall in Europa, Nordamerika, Australien und zum Teil in Lateinamerika und Asien verwendet. Ganzzell-Impfstoffe sind jedoch Standard in Afrika, Teilen Asiens und Lateinamerikas

(Edwards and Decker, 2018). In Tansania werden Ganzzell-Impfstoffe verwendet. Allerdings werden maternale Impfungen mit azellulären Impfstoffen durchgeführt (WHO, 2022c). Azelluläre Impfstoffe sind nebenwirkungsärmer als Ganzzell-Impfstoffe (Englund et al., 1995).

2.5.2.4 *Legionella pneumophila*

Legionella pneumophila ist ein Bakterium, das sich in Wasserquellen wie Seen, Leitungsrohren und Warmwasserspeicher vermehren kann. Es ist der Erreger der Legionärskrankheit, einer schweren Lungenentzündung, sowie des Pontiac-Fiebers, einer mildereren, grippeähnlichen Erkrankung. Infektionen mit nicht *Legionella pneumophila* Spezies sind sehr selten (Cherry et al., 2019b). *Legionella pneumophila* wurde erstmals im Jahr 1976 entdeckt. Damals trat eine Epidemie in einem Hotel in Philadelphia auf, bei der zahlreiche Menschen schwer erkrankten und einige sogar starben (Fraser et al., 1977). Nach dieser Epidemie wurde das Bakterium isoliert und identifiziert (McDade et al., 1977). Die Legionärskrankheit tritt sehr selten bei Kindern auf (Breiman et al., 2015, Cherry et al., 2019b). Nosokomiale Infektionen und Infektionen bei immunsupprimierten Kindern sind bekannt. Neugeborene sind von Umwelteinflüssen und nosokomialen Infektionen besonders bedroht. Eine Infektion erfolgt über Aerosole von kontaminiertem Wasser. Die Legionärskrankheit kann nicht von Mensch zu Mensch übertragen werden (Cherry et al., 2019b). Von 2017 bis 2019 konnte ein Anstieg der Legionärskrankheit in Europa verzeichnet werden - vor allem bei Personen über 60 Jahren (Samuelsson et al., 2023). Es gibt nur wenige epidemiologische Daten aus Ostafrika. In Kenia konnte in einem Flüchtlingslager eine Person mit einer *Legionella*-Infektion beobachtet werden (Kim et al., 2012). Kwiyochea et al. konnten bei 339 Kindern unter 5 Jahren mit respiratorischen Symptomen keine Legionellen nachweisen (Kwiyochea et al., 2020). Zur Therapie werden Azithromycin oder Fluorchinolone empfohlen (Cherry et al., 2019b).

3 Material und Methoden

3.1 Material

Tabelle 1 Allgemeine Materialien

Allgemeine Materialien		
Gegenstand	Hersteller	Ortsangabe
Handschuhe	SATRA	Northamptonshire, UK
Pipetten	Eppendorf Research	Hamburg, DE
Pipettenspitzen	2-100µl und 100-1000µl Biosphere Filter Tips, Sarstedt AG & Co	Nümbrecht, DE
	0,5-10µl Greiner Bio-One	Kremsmünster, AU
Reaktionsgefäße und Mikroschraubröhrchen verschiedener Größen	Sarstedt AG & Co	Nümbrecht, DE
Aufbewahrungsboxen für Mikroschraubröhrchen + Einsätze	Ratiolab	Dreieich, DE
Terralin liquid	Schülke & Mayr GmbH	Norderstedt, DE
Aqua dest.	B. Braun	Melsungen, DE
Nukleasefreies Wasser, steril und autoklaviert, DEPC-behandelt (im Folgenden angegeben als H ₂ O)	Carl Roth GmbH & Co. KG	Karlsruhe, DE
BioPack-2 3 Kühlboxen für Transport	Air Sea Containers Ltd.	Birkenhead, UK
K3 EDTA Röhrchen	Pharmalab Ltd.	Kigali, RW

Tabelle 2 Gerätschaften

Gerätschaften		
Gegenstand	Hersteller	Ortsangabe
Mikrozentrifuge	Thermo Fisher Scientific	Schwerte, DE
Mikrozentrifuge (Pico 17, PCR-Tubes)	Heraeus, Thermo Fisher Scientific	Schwerte, DE
Zentrifuge (5424, 2ml Röhrchen)	Eppendorf AG	Hamburg, DE
Thermomixer		
Vortex Schüttler	Heidolph Instruments GmbH & Co. KG	Schwabach, DE
UV Sterilizier PCR Workstation	PeqLab Biotechnologie GmbH	Erlangen, DE
Thermo-Cycler PTC-200 (RT+PCR)	GMI Inc.	Ramsey, MN, USA
Elektrophorese-Einheit incl. Kammer, Schlitten und Kämme	Bio-Rad Laboratories GmbH	München, DE

Gelvisualisierung: UV-Transilluminator und Fotodrucker	Biometra GmbH	Göttingen, DE
Brutschrank (ELISA-Platten)	Heraeus, Thermo Fischer Scientific	Schwerte, DE
ELISA Washer	Tecan Group Ltd.	Männedorf, CH
ELISA Reader		
Erlenmeyer Kolben 200/500ml	Simax	Prague, CZ
Waage	As Wägetechnik	Garching, DE
Pulsoxymeter	Beurer GmbH	Ulm, DE
Stethoskop	3M Deutschland GmbH	Neuss, DE

Tabelle 3 Probenaufbewahrung und -diagnostik

Probenaufbewahrung und -diagnostik im Bugando Medical Centre		
Gegenstand	Hersteller	Ortsangabe
DNA/RNA Shield™	Zymo Research Europe	Freiburg, DE
NADAL™ Malaria 4 Species Test (MRDT P.f./Pan.)	Nal von Minden GmbH	Moers, DE
Panbio® Dengue Early Rapid (NS1 Ag, DENV 1-4)	Standard Diagnostics, Inc.	Borahagal, KR
eSwab™	Copan Diagnostics, Inc.	Murrieta, CA, USA
Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device (Nasopharyngeal)	Abbott Rapid Diagnostics Jena GmbH	Jena, DE
Whatman 903 Protein Saver Card	Whatman, GE Healthcare	Little Chalfont, UK
Plastic ziploc bag 4x6in.		
Desi Dry 5g Silica Gel Säckchen mit Indikator	ThoMar OHG	Lüttau, DE

Tabelle 4 Nukleinsäureisolation

Nukleinsäureisolation im Bugando Medical Centre		
Gegenstand	Hersteller	Ortsangabe
Binding Buffer	Roche Diagnostics: High Pure Viral Nucleic Acid Kit	Mannheim, DE
Poly(A)		
Proteinase K		
Inhibitor Removal Buffer		
Wash Buffer		
Elution Buffer		
High Pure Filter Tubes		
Collection Tubes		
Ethanol Absolute 99,5%	LOBA Chemie pvt. ltd.	Mumbai, IN
Isopropanol	Merck AG	Darmstadt, DE
Water for Molecular Biology	BioConcept	Allschil, CH

Tabelle 5 Reverse Transkription

Reverse Transkription an der Universitätsmedizin Mainz		
Gegenstand	Hersteller	Ortsangabe
dNTP Set PCR Grade, dATP, dCTP, dGTP, dTTP	Roche Diagnostics GmbH	Mannheim, DE
5x First Strand Buffer	Invitrogen	Carlsbad, CA, USA
0,1M DDT		
Hexanukleotide Mix, 10x conc.	Roche Diagnostics GmbH	Mannheim, DE
Recombinant RNAsin, Ribonuclease Inhibitor	Promega	Madison, WI, USA
Super Script II Reverse Transcriptase 200U/µl	Invitrogen, EC Nummer 2.7.7.49	Carlsbad, CA, USA
Nukleasefreies Wasser, steril, autoklaviert, DEPC- behandelt	Carl Roth GmbH & Co. KG	Karlsruhe, DE

Tabelle 6 Singleplex- und Multiplex-PCR

Singleplex- und Multiplex-PCR an der Universitätsmedizin Mainz		
Gegenstand	Hersteller	Ortsangabe
Nukleasefreies Wasser, steril, autoklaviert, DEPC- behandelt	Carl Roth GmbH & Co. KG	Karlsruhe, DE
10x AccuPrime PCR Buffer I	Invitrogen	Carlsbad, CA, USA
Digoxigenin-11-dUTP	Jena Bioscience	Jena, DE
AccuPrime taq DNA Polymerase	Invitrogen EC-Nummer 2.7.7.7	Carlsbad, CA, USA
Primer Mix	siehe Tabelle Verwendete Primer	

Tabelle 7 Agarose-Gelelektrophorese

Agarose-Gelelektrophorese an der Universitätsmedizin Mainz		
Gegenstand	Hersteller	Ortsangabe
LE Agarose	Biozym Scientific GmbH	Hess. Oldendorf, DE
0,5x TBE Puffer	Invitrogen	Carlsbad, CA, USA
Ethidiumbromid 0,95mg/ml	Sigma Chemie GmbH	Deisenhofen, DE
Längenstandard, pUC19 DNA/Mspl (HpaI)	Thermo Fisher Scientific	Waltham, MA, USA
6x DNA Loading Dye		
Parafilm Laboratory Film	Bemis Company	Neenah, WI, USA
Nitrilhandschuhe	Microflex	Reno, NV, USA

Tabelle 8 ELISA-Hybridisierung

ELISA-Hybridisierung an der Universitätsmedizin Mainz		
Gegenstand	Hersteller	Ortsangabe
Hybridization Buffer	Roche Diagnostics GmbH	Mannheim, DE
Sonden, 100pmol/µl, siehe Tabelle: Verwendete Primer und Sonden	Invitrogen/Thermo Fisher Scientific	Carlsbad, USA
Mini-Röhren 5 + 10ml	Sarstedt AG & Co.	Nümbrecht, DE
StreptaWell High Bind, transparent, 12x8-well	Roche Diagnostics GmbH	Mannheim, DE
Combi-Tips advanced 5ml	Eppendorf AG	Hamburg, DE
Cellstar Tubes 50ml, steril	Greiner bio-one	Kremsmünster, AU
Denaturierungslösung	Siehe Tabelle: Angesetzte Lösungen und Puffer	
Konjugatpuffer		
ABTS-Puffer		

Tabelle 9 Angesetzte Lösungen und Puffer, modifiziert nach (Haist, 2023)

Angesetzte Lösungen und Puffer	
Denaturierungslösung ELISA	Aqua als Basis 0,2N NaOH (bezogen von AppliChem) 0,1% SDS (bezogen von AppliChem)
Konjugatpuffer ELISA	Aqua als Basis 100mM Tris HCl (bezogen von Sigma) 150mM NaCl (bezogen von Roth) Zu dieser Lösung im Verhältnis 1:5000 anti-DIG-POD, Roche Diagnostics (1µl je 5ml Konjugatpuffer)
ABTS-Puffer ELISA	45ml Aqua (Ampuwa®) 5ml ABTS Buffer (Roche Diagnostics) 1 ABTS-Tablette (Roche Diagnostics)
TBE-Puffer 0,5x	950ml Aqua 50ml 10x TBE-Puffer (Invitrogen)

Tabelle 10 Primer und Sonden für Plasmodien, modifiziert nach (Daniel, 2019, Eckert, 2019)

Primer und Sonden für Plasmodien				
		Oligonukleotide / Primerpaare 5'→3'	Fragmentlänge	Literatur
<i>Plasmodium spp.</i>	MAL-Pan (PLU3)	Forw.: GCTCTTTCTTGATTTCTTGGATG	100 bp	(Kamau et al., 2013)
		Rev.: AGCAGGTTAAGATCTCGTTCCG		
		Sonde: ATGGCCGTTTTAGTTCGTG		
<i>P. falciparum</i>	P.FAL	Forw.: CTTTTGAGAGGTTTTGTTACTTTGAGTAA	100 bp	(Perandin et al., 2004)
		Rev.: TATTCATGCTGTAGTATTCAAACACAA		
		Sonde: TGTTCCATAACAGACGGGTAGTCATGATTGAGTTCA		
<i>P. vivax</i>	P.VIV	Forw.: ACGCTTCTAGCTTAATCCACATAACT	141 bp	(Veron et al., 2009)
		Rev.: ATTTACTCAAAGTAACAAGGACTTCCAAGC		
		Sonde: TTCGTATCGACTTTGTGCGCATTTTTGC		
<i>P. malariae</i>	P.MAL	Forw.: AGTTAAGGGAGTGAAGACGATCAGA	166 bp	
		Rev.: CAACCCAAAGACTTTGATTTCTCATAA		
		Sonde: ATGAGTGTTCTTTTAGATAGC		

Tabelle 11 Primer und Sonden für Arboviren, modifiziert nach (Eckert, 2019, Daniel, 2019)

Primer und Sonden für Arboviren					
Organismus	Bezeichnung	Oligonukleotide / Primerpaare 5'→3'	Fragmentlänge	Literatur	
Flaviviren	Dengue-Virus	DENV-Pan	Forw. (D1): TCAATATGCTGAAACGCGAGAGAAA CCG	511 bp	(Chien et al., 2006)
			Rev. (D2): TTGCACCAACAGTCAATGTCTTCAG GTTC		
			Sonde: Mix aus DENV1-4		
		DENV1	Forw. (D1): TCAATATGCTGAAACGCGAGAGAAA CCG	208 bp	
			Rev. (TS1): CCCGTAACACTTTGATCGCT		
			Sonde: TCAGAGACATATCAAAGATTCCAGGGGG		
		DENV2	Forw. (D1): TCAATATGCTGAAACGCGAGAGAAA CCG	119 bp	
			Rev (TS2): CGCCACAAGGGCCATGAACAGTTT		
			Sonde: AAGAGACGTGAGCAGGAAGGAAGGGGGAGC		
		DENV3	Forw. (D1): TCAATATGCTGAAACGCGAGAGAAA CCG	288 bp	
			Rev. (TS3): TAACATCATCATGAGACAGAGC		
			Sonde: TGAGAGATATTTCCAAGATACCCGGAGGAG		
	DENV4	Forw. (D1): TCAATATGCTGAAACGCGAGAGAAA CCG	260 bp		
		Rev. (TS4): TTCTCCCGTTTCAGGATGTTT			
Sonde: TGGAGGAGATAGACAAGAAGGATGGAGACC					
West-Nil-Virus	WNV	Forw.: CAGACCACGCTACGGCG	116 bp	(Kauffman Elizabeth et al., 2003)	
		Rev.: CTAGGGCCGCGTGGG			
		Sonde: TCTGCGGAGAGTGCAGTCTGCGAT			
Zika-Virus	ZIKV	Forw.: CAGCTGGCATCATGAAGAAYC	100 bp	(Waggoner et al., 2016a)	
		Rev.1: CACTTGTCCCATCTTCTTCTCC			
		Rev.2: CACCTGTCCCATCTTTTCTCC			
Sonde: CYGTTGTGGATGGAATAGTGG					
Gelbfieber-Virus	YFV	Forw.: GCACGGATGTAACAGACTGAAGA	83 bp	(Fernandes-Monteiro et al., 2015)	
		Rev.: CCAGGCCGAACCTGTCAT			
		Sonde: CGACTGTGTGGTCCGGCCCTC			
Alphaviren	Semliki-Forest-Virus	Forw.: ACAGACTGTCACTGAGCAG	145 bp	(Puglia et al., 2013)	
		Rev.: GTGACCATCTACTGCAGAGA			
		Sonde: GTGACCATCTACTGCAGAGA			
	O'nyong-nyong-Virus	ONNV	Forw.: GCAGGGAGGCCAGGACAGT	148 bp	(Liu et al., 2016)
			Rev.: GCCCTTTTTCYTTGAGCCAGTA		
			Sonde: GTGACCATCTACTGCAGAGA		
Chikungunya-Virus	CHIKV	Forw.: TGATCCCGACTCAACCATCCT	81 bp	(Panning et al., 2008)	
		Rev.: GGCAAACGCAGTGGTACTTCCT			

Bunya- viren	Rift- Valley- Fieber- Virus	RVFV	Sonde: TCCGACATCATCCTCCTTGCTGGC		(Liu et al., 2016)
			Forw.: TGAAAATTCCTGAGACACATGG	69 bp	
			Rev.: ACTTCCTTGATCATCTGATG		
			Sonde: CACAAGTCCACACAGGCCCTTACAT		

Tabelle 12 Primer und Sonden für respiratorische Erreger, modifiziert nach (Puppe et al., 2013, Eckert, 2019)

Primer und Sonden für respiratorische Erreger						
Organismus		Bezeichnung	Sequenz 5' nach 3'	Zielgen	Literatur	
Viren	Adenovirus	ADV1	GCCGAGAAGGGCGTGCGCA GGTA	Hexon Gen	(Hierholzer, 1992)	
		ADV2	ATGACTTTTGAGGTGGATCCC ATGGA			
		ADV3	CTCGATGACGCCGCGGTGC	Sonde Hexon Gen		
	Picornaviren	Enteroviren	EV1	ATTGTCACCATAAGCAGCCA	5' non coding region	(Rotbart et al., 1994)
			EV2	TCCTCCGGCCCCTGAATGCG		
			EV3	GAAACACGGACACCCAAAGT A	Sonde 5' non coding region	
		Humanes Rhinovirus	hRV1-c	CAAGCACTTCTGTTTCCCCG	5' untrans- lated region	(Pitkäranta et al., 1997)
			hRV2-b	GAAACACGGACACCCAAAGT AGT		
		Rhinovirus	RV-S1	GCATTCAGGGGCCGGAG	Sonde 5' untrans- lated region	(Andeweg et al., 1999)
	RV-S1-c		TCTAGCCTGCGTGGCGGC			
	Orthomyxo- viridae	Influenza A	INFA1	AAGGGCTTTCACCGAAGAGG	non structural protein	(Claas et al., 1992)
			INFA2	CCCATTCTCATTACTGCTTC		
			INFA3	GTCCTCATCGGAGGACTTGA ATGGAATGAT		
		Influenza B	INFB1	ATGGCCATCGGATCCTCAAC		
			INFB2	TGTCAGCTATTATGGAGCTG		
			INFB3a	CCAATTTGGTCAAGAGCACC GATTATCACC		
		H1N1 Influenza	H1SWS	CATTTGAAAGGTTTGAGATAT TCCC	Hem- agglutinin -Gen	(Panning et al., 2009)
			H1SWAs 1	GGACATGCTGCCGTTACACC		
			H1SWP	ACAAGTTCATGGCCCAATCAT GACTCG		
	Paramyxo- viridae	Para- influenza 1	HPIV1-1	CACATCCTTGAGTGATTAAGT TTGATGA	Hem- agglutinin- Neur- aminidase -Gen	(Fan and Henrickson , 1996)
			HPIV1-2	ATTTCTGGAGATGTCCCGTAG GAGAAC		
PIV1C			TACCTTCATTATCAATTGGT	Sonde Hem- agglutinin- Neur- aminidase -Gen		
Para- influenza 2		PIV2- FP4	CCTGATACCCTTAATCACCA	Nucleo- capsid-	(Yuasa et al., 1990)	

		PIV2-RP4	CATTGATTCTCCCTTGTTGT	Protein-Gen		
		PIV2-S4	TGTATGACTGCTCCTGATCA	Sonde-Nucleocapsid-Protein-Gen		
	Para-influenza 3	Pip3+	CTGTAAACTCAGACTTGGTA	Hemagglutinin-Neuraminidase-Gen	(Echevarria et al., 1998)	
		Pip3mod	CTGTAAAYTCAGACTTGGTA			
		Pis3-	TAAATCTTGTTGTTGAGATTG			
		Pis3+ - S1	ACTCCCAAAGTTGATGAAAGAT	Sonde Hemagglutinin-Neuraminidase-Gen		M. Eidens, pers. Mitteilung
		P-Res 49	CAGATGTATATCAACTGTGTTCAACTCC			
		P-Res 50	GCATCATCAGGCATAGAAGATTGTAC			
		P-Res 107	CAGAYTATGCATCATCAGGCCATAGAAG			
	Para-influenza 4	Piv4-FP1	CTGAACGGTTGCATTCAGGT	Phosphoprotein Gen (Typ A & B)	(Aguilar Jose et al., 2000)	
		Piv4-RP1	TTGCATCAAGAATGAGTCCT			
		Piv4-S4	GTGTCTGATCCCATAAGCAGC	Sonde Phosphoprotein Gen (Typ A & B)		
		Piv4-S1	AAAGAATTAGGTGCAACCAGTC			
Pneumovirus	RS-Virus	RSV1-b	CATTTGTTATAGGCATATCATTG	fusion protein F1 subunit	(Paton et al., 1992)	
		RSV2-b	CTTAACCAGCAAAGTGTTAGAC			
		RSV3	CCTGCATTAACACTAAATTC	Sonde fusion protein F1 subunit		
		RSV3-b	CCTGCATTAACACTGAATTC			
		RSV6	CCTGCATTGACACTAAATTC			
		RSV6-b	CCTGCATTGACACTGAATTC			
Humanes Metapneumovirus		hMPV-FP3	CATGCTATATTAAGAGTCTC	N-gen	pers. Mitteilung Fouchier / (Maertzdorf et al., 2004)	
		hMPV-RP3	TCTGCAGCATATTTGTAATCAG			
		hMPV-S3	TGCAATGATGAGGGTGTCCATGC	Sonde / N-gen		
Coronaviridae	Coronavirus 229E	Cor229E-FP5	TCTTAAATACGCCATATCTGG	RdRp/Pol Gen	(Stephenson et al., 1999) / Informationen von Dr. J. Ziebuhr Uni Würzburg (Virologie)	
		Cor229E-RP5	TCACACTTAGGATAGTCCCA			
		Cor229E-S5	TCACACTTAGGATAGTCCCA	Sonde RdRp/Pol Gen		
	Coronavirus OC43	CorOC43-FP4	GGAGTTTCAACCCAGAAACAA	M-Gen		
		CorOC43-FP5	TTTGAAATATGCTATTAGTGC	RdRp/Pol Gen		
		CorOC43-RP4	CGCTTATCCTGTCAAGAAAAC	M-Gen		
		CorOC43-RP5	TCACACTTAGGATAATCCCA	RdRp/Pol Gen		
		CorOC43-RP5	TCACACTTAGGATAATCCCA			

			CorOC4 3-S4	GGCTATTCTTGGGCAGATTTG	Sonde / M-Gen	
			CorOC4 3-S5	AAATTTTATGGTGGCTGGGA	Sonde RdRp/Pol Gen	
	Bocavirus		BoV188 F	GAGCTCTGTAAGTACTATTAC	NP-1 Gen	(Neske et al., 2007)
			BoV542 R	CTCTGTGTTGACTGAATACAG		
			BoV2411 s	TGAGCTCAGGGAATATGAAA GACAAGCATC		
Bakterien	Myko- plasmen	<i>M. pneumoniae</i>	MP1	AAGGACCTGCAAGGGTTCGT	16s- rRNA	(van Kuppeveld et al., 1992)
			MP2	CTCTAGCCATTACCTGCTAA		
			MP3	ACTCCTACGGGAGGCAGCAG TA		
	Chlamydo- philae	<i>C. pneumoniae</i>	Cpn-A	TGACAACCTGTAGAAATACAGC	16s- rRNA	(Gaydos et al., 1992)
			CpnB-1	GGGCGCCTCTCTCTATAAAT		
			Cpn-C	TCTTGCTACCTTCTGTACTAA		
	Bordetellen	<i>B. pertussis</i>	BP-FP2	GGTGTGAAGATTCAATAGGTT GT	IS481	(Reischl et al., 2001) / (Kösters et al., 2002)
			Bp-RP2	GCCGCTTCAGGCACACAAAC		
			Bp-S2	AGCCCGGCCGGATGAACACC C		
		<i>B. para- pertussis</i>	Bp1	TGCAACATCCTGTCCCCTTAA TCC	Porin Gen	(Li et al., 1994)
			Bp3	CGTCCACCAGGGGTGGTAGG AGAT		
			Bp5- (Sonde)	AGGAGCTTGTTCATTGCGAT		
	Legionellen	<i>L. pneumo- phila</i>	Lpn-FP1	GAAACGTATCGTGAACTCT G	5s- bis 23s- rRNA	Hinweise auf Sequenz 23S rRNA aus: (Alexiou- Daniel et al., 1998)
			Lpn-RP1	TATCATTGGCGCGGAAATGTT T		
			Lpn-S1	CGACTATAGCGATTTGGAACC		

Tabelle 13 Positivkontrollen für Single- und Multiplex-PCR, modifiziert nach (Eckert, 2019, Daniel, 2019)

Positivkontrollen		
Erreger	Art der Positivkontrolle	Institut
Dengue-Virus (DENV)	Inaktivierter Zellkulturüberstand (Vero-Zell-Lysat)	Labor Pädiatrische Immunologie Mainz
West-Nil-Virus (WNV)	Inaktivierter Zellkulturüberstand (Lineage Kunjin / New York)	Robert Koch Institut, Berlin
Zika-Virus (ZIKV)	Inaktivierter Zellkulturüberstand (Lineage MR766, Vero-Zell-Lysat)	Robert Koch Institut, Berlin

Gelbfieber-Virus (YFV)	Inaktivierter Zellkulturüberstand	Robert Koch Institut Berlin
Semliki-Forest-Virus (SFV)	Präparierte RNA aus Zellkulturüberstand	European Virus Archive goes Global (EVAg)
O'nyong-nyong-Virus (ONNV)	Inaktivierter Zellkulturüberstand (Lineage Dakar 234, Vero-Zell-Lysat)	European Virus Archive goes Global (EVAg)
Chikungunya-Virus (CHIKV)	gefriergetrocknete PCR-Probe (Lineage G10845)	Institut für Virologie, Universitätsklinikum Freiburg
Rift-Valley-Virus (RVFV)	Inaktivierter Zellkulturüberstand	Robert Koch Institut, Berlin
Influenzavirus A, B, C	Inaktivierter Viruszellüberstand	Labor Pädiatrische Immunologie Mainz
<i>P. falciparum</i>	Serum positiver Malariaprobe bzw. Serumproben mit hoher Erregerlast	Discovery Life Sciences

3.2 Methoden

3.2.1 Studienort Bugando Medical Centre

Die Studie wurde in der pädiatrischen Abteilung und in der pädiatrischen Notaufnahme des Bugando Medical Centre (BMC) in Mwanza, Tansania von Juni 2021 bis November 2021 durchgeführt. Initiiert wurde die Studie im April 2016 (Koliopoulos, 2020) – damals ohne Beteiligung der pädiatrischen Notaufnahme. Dr. Neema Kayange ist Leiterin der pädiatrischen Abteilung (Head of Department) und gleichzeitig tansanische Ansprechpartnerin der Studie. Die Bettenkapazität liegt bei 120. Im Monat werden durchschnittlich 350 bis 450 Patient*innen aufgenommen. Die pädiatrische Abteilung hatte anders als die (pädiatrische) Notaufnahme keine Möglichkeit außerhalb der Studie einen Malaria-Schnelltest durchzuführen. Darüber hinaus gab es im BMC keine Dengue-Schnelltests oder COVID-19-Antigen-Schnelltests.

3.2.2 Einschlusskriterien

Nur Kinder im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren und mit Fieber von $\geq 38,0^\circ$ Celsius - axillär gemessen – wurden in die Studie eingeschlossen. Nach den WHO Leitlinien für Malaria gilt in endemischen Gebieten der Verdacht auf Malaria bei Fieber bereits ab einer Temperatur von $37,5^\circ\text{C}$ (WHO, 2021a).

3.2.3 Ethische Aspekte

Die ethische Genehmigung der Studie wurde von der Katholischen Universität für Gesundheit und verwandte Wissenschaften (Catholic University of Health and Allied Sciences, CUHAS) und vom Nationalen Institut für Medizinische Forschung (National Institute for Medical Research, NIMR) in Tansania eingeholt. Die Forschungsfreigabe-Zertifikatsnummer der

CUHAS lautet CREC/109/2016 und die Projektnummer vom NIMR lautet NIMR/HQ/R.8a/Vol. IX/1264.

Die Testpersonen beziehungsweise deren Erziehungsberechtigte wurden vor Aufnahme in die Studie mittels Aufklärungsbogen um Einverständnis gebeten. Die Aufklärung erfolgte in den Sprachen Swahili oder Englisch – je nach Sprachvermögen. Bei fehlenden Sprachkenntnissen konnte weiteres Personal zur Vermittlung hinzugezogen werden. Durch Unterschrift oder Fingerabdruck mittels Tinte gaben die Erziehungsberechtigten das Einverständnis für eine Aufnahme ihres Kindes in die Studie. Die Aufklärungsbögen verblieben nach Beendigung der Studie in dem Büro der Leiterin der pädiatrischen Abteilung Dr. Neema Kayange. Alle Informationen wurden vertraulich behandelt und anonymisiert.

3.2.4 Vorgehensweise am Patienten

Nach Aufnahme wurde ein Fragebogen ausgefüllt. Erhoben wurden allgemeine Daten zu Alter, Geschlecht, Gewicht, Körpergröße, ethnischer Zugehörigkeit und Wohnort, sowie Prämedikation, Impfungen, Vorerkrankungen und vorliegenden Symptomen. Weiterhin wurden Vitalparameter, die Ergebnisse der körperlichen Untersuchung und Laborergebnisse dokumentiert. Nachverfolgt wurden die Arbeitsdiagnosen und die verschriebenen Medikamente des dortigen Personals sowie die Aufenthaltsdauer mit Entlass- oder Sterbedatum auf Station. Bei Vorliegen von respiratorischen Symptomen und mündlicher Einwilligung eines Erziehungsberechtigten erfolgte ein Nasenabstrich nach Herstelleranweisung mittels eSwab™ (Röhrchen mit 1ml Amies-Medium und einem Nylon-Flockfaser-Abstrichtupfer) (Eckert, 2019). Sowie ein weiterer Nasenabstrich für die Durchführung eines COVID-19-Antigen-Schnelltests (Abbott Rapid Diagnostics, Jena, DE). Falls durch das Personal nicht bereits eine Blutprobengewinnung erfolgte, wurde eigenständig eine durchgeführt. Blutproben wurden in Röhrchen mit Ethylendiamintetraessigsäure (K3-EDTA-Röhrchen) aufbewahrt. Bei 3/116 wurde ein Heparin-Röhrchen anstatt eines EDTA-Röhrchens verwendet. Oft wurde die Blutprobe auch für die Erstellung eines Blutbildes verwendet.

3.2.5 Filterkarten

Im Labor der CUHAS wurde später der Rest der Probe auf Whatman 903™ Filterkarten getropft. Die Filterkarte trocknete auf einem Gitter für etwa 6 Stunden. Daraufhin wurde sie für die langfristige Lagerung in einer luftdicht verschließbaren Plastiktüte zusammen mit einem Trockenkugelsäckchen an einem dunkeln und trockenen Ort aufbewahrt (Eckert, 2019). Beschriftet wurden die Filterkarten mit einer Identifikationsnummer und dem aktuellen Datum. Die Plastiktüte wurde ebenfalls mit der jeweiligen Identifikationsnummer beschriftet.

3.2.6 Schnelltests

Aus Deutschland wurden Malaria-, Dengue- und COVID-Schnelltests mitgebracht. Der Malaria-Schnelltest (NADAL® Malaria 4 Species Test) wurde nach der Gebrauchsanweisung des Herstellers (nal von minden GmbH, Regensburg, DE) durchgeführt. Der Schnelltest detektiert den Erreger *Plasmodium falciparum* (Pf) und/oder weitere Plasmodien (Pan). Daraufhin wurde ein Schnelltest auf eine akute Dengue-Infektion im Frühstadium durchgeführt. Der verwendete Dengue-Schnelltest (Panbio® Dengue Early ELISA) detektiert das NS1-Antigen des Erregers und wurde nach Gebrauchsanweisung des Herstellers verwendet. Wie bereits erwähnt wurde auch ein COVID-Antigen-Schnelltest am Patientenbett nach Herstelleranweisung verwendet (Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device (Nasopharyngeal)). Schnelltests wurden gemäß Herstelleranweisung als positiv gewertet, sobald bei beliebiger Intensität eine Linie im Kontrollfeld und Testfeld erschien (siehe Abbildung 3: MRDT Pf positiv und MRDT Pf Pan positiv).

3.2.7 Probenaufbewahrung- und diagnostik

Die restliche Blutprobe wurde im EDTA-Röhrchen bei 3500 rpm für mind. 10 Minuten zentrifugiert. Der Serumüberstand sowie die respiratorischen Abstriche wurden in ein beschriftetes 1,5ml Sarstedt-Röhrchen pipettiert. Zum Serum wurde das doppelte Volumen DNA/RNA Shield™ (Zymo Research Europe, Freiburg, DE) hinzupipettiert. Das Volumen von Serum und DNA/RNA Shield™ hatte demnach ein Verhältnis von 1:2. Die Röhrchen wurden bei -20°C im Kühlschrank des Labors gelagert (Eckert, 2019).

3.2.8 DNA/RNA-Isolation

Die DNA/RNA-Isolation wurde im Labor der CUHAS mithilfe des „High Pure Viral Nucleic Acid Kit“ nach Herstelleranweisung (Roche Diagnostics, Mannheim, DE) durchgeführt. Dementsprechend wurde Erbgut aus Serum mit DNA/RNA Shield und respiratorische Abstriche mit Amies-Medium isoliert. Zusätzlich wurden eine Positivkontrolle mit Influenza A und eine Negativkontrolle mit Kochsalzlösung oder Water for Molecular Biology (BioConcept, Allschwil, CH) zu jeder Isolation mitausgeführt, um Kreuzkontaminationen zu überwachen. Das Isolat wurde bei -20°C gelagert.

3.2.9 Transport

Serumproben, respiratorische Proben und die jeweiligen Isolate wurden vom Labor der CUHAS ins Labor der Arbeitsgruppe (AG) Pädiatrische Immunologie und Infektiologie der Universitätsmedizin Mainz mithilfe von Gefahrgut-Biotransporter (BioPack-2) als Thermo-Verpackung für ansteckungsgefährliche Stoffe transportiert.

3.2.10 Reverse Transkriptase

Die RNA-Isolate wurden im Labor der JGU Mainz in DNA umgeschrieben. Für die Reverse Transkription wurde folgender Mastermix und folgendes Thermocycler-Protokoll verwendet: Siehe Tabelle 14: Reverse Transkriptase Protokoll (Eckert, 2019, Puppe et al., 2013, Gröndahl et al., 1999). Nach Applikation des Mastermix wurden die Proben für 30s zentrifugiert, bevor sie in den Thermocycler kamen.

3.2.11 Polymerase-Kettenreaktion (PCR)

Die Produkte der RT wurden mithilfe der Multiplex-PCR weiterverarbeitet. Serum-Probenisolate wurden nach RT mit der arboviralen m-PCR bearbeitet. Respiratorische Probenisolate wurden nach RT mit der respiratorischen m-PCR behandelt. Die arbovirale m-PCR verwendet einen Primermix – Mix B. Die respiratorische m-PCR zwei – Mix A und B. Nach Applikation des Mastermix wurden die Proben wieder für 30s zentrifugiert. Im Anschluss erfolgte das entsprechende Thermocycler-Protokoll (siehe Tabelle 15: Multiprimer-PCR Mastermix (Eckert, 2019)).

Danach wurden die PCR-Produkte im Kühlschrank bei -20°C gelagert, um später für Agarose-Elektrophorese und ELISA verwendet zu werden.

3.2.12 Agarose-Gelelektrophorese

Das 2%ige Agarose-Gel wurde mit 3g Agarose, 150ml 0,5x TRIS-Borat-EDTA-Puffer (TBE-Puffer) und 60µl Ethidiumbromid hergestellt. Dazu wurde die Agarose in einem Erlenmeyerkolben gegeben und der Puffer hinzugefügt. Unter mehrmaligen Schwenken wurde der Erlenmeyerkolben in der Mikrowelle erhitzt, bis sich alles gut aufgelöst hat. Nun wurde 60µl Ethidiumbromid, ein interkalierender Farbstoff, hinzupipettiert und der Erlenmeyerkolben zur Vermischung geschwenkt. Anschließend wurde das Gel langsam in den Gelschlitten mit drei eingelegten Kämmen gegossen (Eckert, 2019). Daraufhin wurden entstandene Luftbläschen mit einer Pipettenspitze von den Kämmen weg in eine Ecke des Gelschlittens gezogen. Nach 30-minütiger Abkühlung war das Gel trüb und verfestigt. Die Kämmen konnten nun entfernt werden, sodass Probetaschen als Gussformen zurückblieben. Diese Gussformen wurden mit 0,5x TBE-Puffer großzügig gefüllt. Die erste Tasche links wurde mit 3µl Längenstandard pUC19 DNA/Mspl als Referenz gefüllt. Schließlich wurde 10µl PCR-Produkt mit 2µl „DNA Loading Dye“, das als Tröpfchen auf Parafilm vorlag, in der Pipettenspitze vermischt und das Gemisch in definierter Reihenfolge in die entsprechenden Probetaschen pipettiert (Daniel, 2019, Eckert, 2019). Daraufhin wurde das Gel in die Elektrophoresekammer gestellt und komplett mit 0,5x TBE-Puffer bedeckt. Bei einer Spannung von 130V wanderten die DNA-Fragmente in die Richtung der Anode und wurden somit innerhalb von 30 Minuten

aufgetrennt. Dies konnte dann in einem UV-Illuminator sichtbar gemacht werden (Gröndahl et al., 1999).

3.2.13 ELISA

Die PCR-Produkte wurden für die ELISA mit je 150µl Denaturierungslösung versetzt und für etwa 10 Minuten inkubiert. Für die Sondenmischung wurde Hybridisierungspuffer im Verhältnis 1000:1 mit entsprechender Sonde versetzt. Die neun verschiedenen Sondenmischungen wurden entsprechend eines Pipettierschemas zu je 200µl in die entsprechenden Vertiefungen (Wells) der Mikrotiterplatte aufgetragen. Die denaturierten PCR-Produkte wurden nun zu je 15µl aufgetragen. Anschließend wurde die Platte zur Inkubation für eineinhalb Stunden auf einem Schüttler im Brutschrank bei 37°C platziert und dafür mit einer durchsichtigen Kunststoffolie abgedeckt. Konjugatpuffer wurde in einem Verhältnis von 5ml zu 1,5µl Anti-Digoxigenin-Antikörper versetzt. Digoxigenin (DIG) wurde dem PCR-Mastermix beigelegt, sodass die PCR-Produkte mit DIG markiert sind. Zusätzlich wurde eine ABTS-Lösung vorbereitet. Hierzu wurde 45ml Wasser (bspw. Ampuwa®) mit 5ml ABTS und einer Reinsäure-Tablette gemischt. Nach den eineinhalb Stunden Inkubation wurde die Platte im ELISA-Washer gewaschen und anschließend 200µl Anti-DIG in alle Felder außer BK pipettiert. Nach einer 30minütigen Inkubation erfolgte ein weiterer Waschgang und 200µl ABTS wurde diesmal in alle Felder pipettiert. Nach einer 10minütigen Inkubation wurde die Platte im ELISA-Reader ausgelesen.

3.2.14 Einzelprimer-RT-PCR

Zur Nachtestung oder zur Testung der Plasmodienart (*P. falciparum* und *P. vivax*) wurde eine Einzelprimer-RT-PCR verwendet. Auch wurden hier alle positiven Malaria-Schnelltest Proben erneut auf Malaria und ggf. auf die Plasmodienart getestet. Tabelle 16: Einzelprimer-RT-PCR Protokoll (Puppe et al., 2013, Gröndahl et al., 1999, Daniel, 2019) beschreibt die Mengenangaben und das entsprechende Thermocycler-Protokoll.

3.2.15 SARS-CoV-2 Serologie

Die Serologie wurde freundlicherweise vom Institut für Transfusionsmedizin – Transfusionszentrale der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt.

3.2.16 Datenanalyse

Alle statistischen Analysen wurden in SPSS (IBM Corp., 2020) durchgeführt. Die statistischen Graphiken wurden mittels SPSS und Excel (Microsoft Corporation, 2024) erstellt.

Für die Stichprobenbeschreibung wurden umfangreiche Daten zu Soziodemographie, Anamnese, klinischen Untersuchungsbefunden, Diagnostik und Therapie mittels deskriptiver

Statistiken ausgewertet. Mögliche Gruppenunterschiede zwischen Personen mit positivem PCR-Test und negativem PCR-Test wurden mittels Zweistichproben-t-Tests ermittelt. Bei Ermittlung der Signifikanz wurde ein Alpha-Niveau von $\alpha = 0,05$.

4 Ergebnisse

4.1 Klinische Probandendaten

Insgesamt wurden 117 Patient*innen in die Studie aufgenommen. 113/117 (97%) der Teilnehmer*innen wurden stationär im Bugando Medical Centre behandelt. 4/117 (3%) wurden ambulant behandelt. 3 Probanden wurden nach Entlassung bei erneuter Aufnahme in die stationäre Versorgung und passenden Einschlusskriterien erneut in die Studie aufgenommen (#025/#034, #045/#052, #077/#090).

Der Großteil der Probanden (63,2%) stammte aus der Region Mwanza. Ein kleinerer Anteil von 6,8% kam sowohl aus der Region Shinyanga als auch aus der Region Geita. Die Regionen Mara und Simiyu waren mit jeweils 6% vertreten. 5,1% der Probanden kam aus der Region Kigoma. Aus der Region Tabora kamen 2,6% der Probanden. Eine geringe Anzahl von 0,9% kamen jeweils aus den Regionen Mbeya, Tanga, Kagera und Katavi. Folgende Abbildung zeigt die Aufteilung der Probanden.

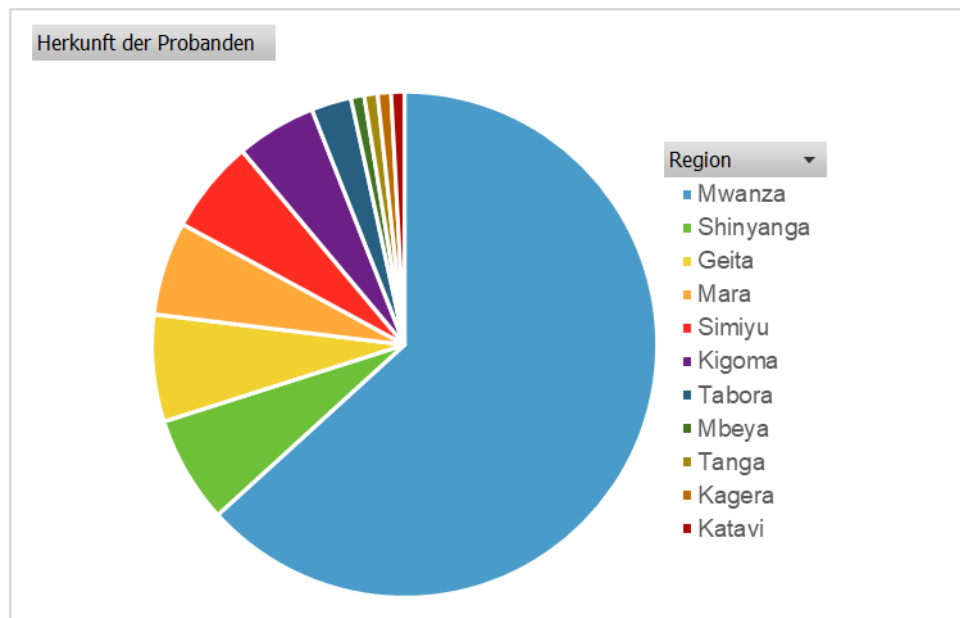


Abbildung 6 Herkunft der Probanden

45,3% der Probanden gehörten der Ethnie Sukuma an. 8,5% waren der Ethnie Haya zugehörig. Mit 7,7% war die Ethnie Mkurya die drittgrößte Gruppe. Folgend waren zahlreiche weitere Ethnien, wie es die folgende Abbildung verdeutlicht.

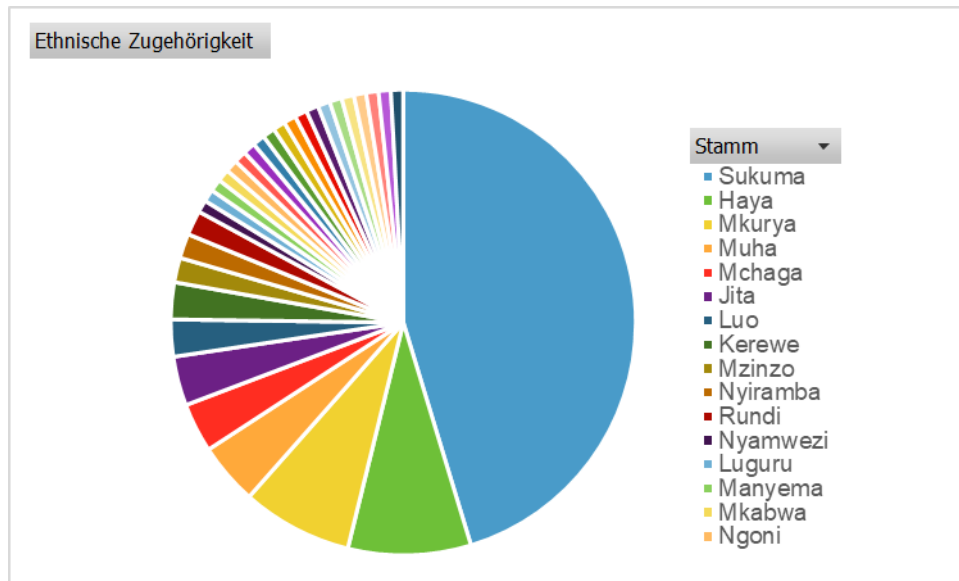


Abbildung 7 Ethnische Zugehörigkeit der Probanden

Herkunft, Ethnie und Impfstatus wurden von den Erziehungsberechtigten mündlich übermittelt. Bei einer Person konnte der Impfstatus nicht ermittelt werden.

Im Kollektiv waren 60/117 (51%) männlich und 57/117 (49%) weiblich. 16/117 (13,7%) waren unter 12 Monate alt. 64/117 (54,7%) waren 12 bis 59 Monate alt. 37/117 (31,6%) waren 60 Monate (5 Jahre) alt und älter. Das Durchschnittsalter war 51 Monate (4 Jahre und 3 Monate). Der Median betrug 37 Monate (3 Jahre und 1 Monat). 80/117 (68%) der Probanden waren unter 5 Jahre alt.

Die Atemfrequenz konnte nur bei 68/117 Probanden dokumentiert werden. Bei diesen 68 Patientinnen und Patienten wurde eine altersgerechte Erfassung (Fleming et al., 2011) einer erhöhten Atemfrequenz (über der 90. Perzentile) durchgeführt. Von den 68 Patienten wiesen 40 (59%) eine erhöhte Atemfrequenz auf. Ebenso wurde bei 63 von insgesamt 117 Probanden (54%) eine erhöhte Herzfrequenz festgestellt.

Der Ernährungszustand wurde anhand von Größe, Gewicht, Geschlecht und Alter ausgewertet (WHO, 2006, Venkatasamy, 2018). Der Ernährungszustand wurde bei 107 Patient*innen festgestellt. Von ihnen 16 (15%) hatten einen Ernährungszustand tiefer als zwei Standardabweichungen zum Normalwert. Bei 11/107 (10%) wurde ein Wert festgestellt, der um mehr als zwei Standardabweichungen über dem Normalwert lag.

Tabelle 14 Klinische Probandendaten

Probanden	117	Anteil (%)
Geschlecht		
Männlich	60	51%
Weiblich	57	49%
Alter (Lebensmonate)		
< 12 Monate	16	14%
12 - 59 Monate	64	55%
>= 60 Monate	37	32%
Temperatur (°C)		
38,0°C - 38,9°C	71	61%
39,0°C - 39,9°C	32	27%
>= 40°C	14	12%
Sauerstoffsättigung (%)		
< 92%	12	10%
92% - 100%	105	90%
Atemfrequenz		
Tachypnoe	40/68	59%
Herzfrequenz		
Tachykardie	63/117	54%
Ernährungszustand (BMI)		
< -2 Standardabweichungen	16/107	15%
> 2 Standardabweichungen	11/107	10%
Region		
Mwanza	70	60%
Andere	47	40%

Ethnie		
Sukuma	53	45%
Haya	10	9%
Kuria	9	8%
Andere	45	38%
Impfstatus		
Vollständig	109/116	94%
Unvollständig	7/116	6%

4.2 Chronische Vorerkrankungen

Unter den 117 Probanden haben 49 (42%) chronische Vorerkrankungen angegeben. 3 Probanden gaben mehr als eine chronische Vorerkrankung an. Folgende Tabelle stellt die Häufigkeiten in der Kohorte dar.

Tabelle 15 Chronische Vorerkrankungen

Probanden (n = 117)		
Chronische Vorerkrankungen	Anzahl	Anteil
Sichelzellkrankheit	35	30%
Syndromale Erkrankung	6	5%
Herzerkrankung	4	3%
Tuberkulose	3	3%
Zerebralparese	2	2%
Hydrozephalus	1	1%
HIV	1	1%

Folgende Abbildung zeigt die Aufteilung der verschiedenen chronischen Erkrankungen.

Chronische Vorerkrankungen

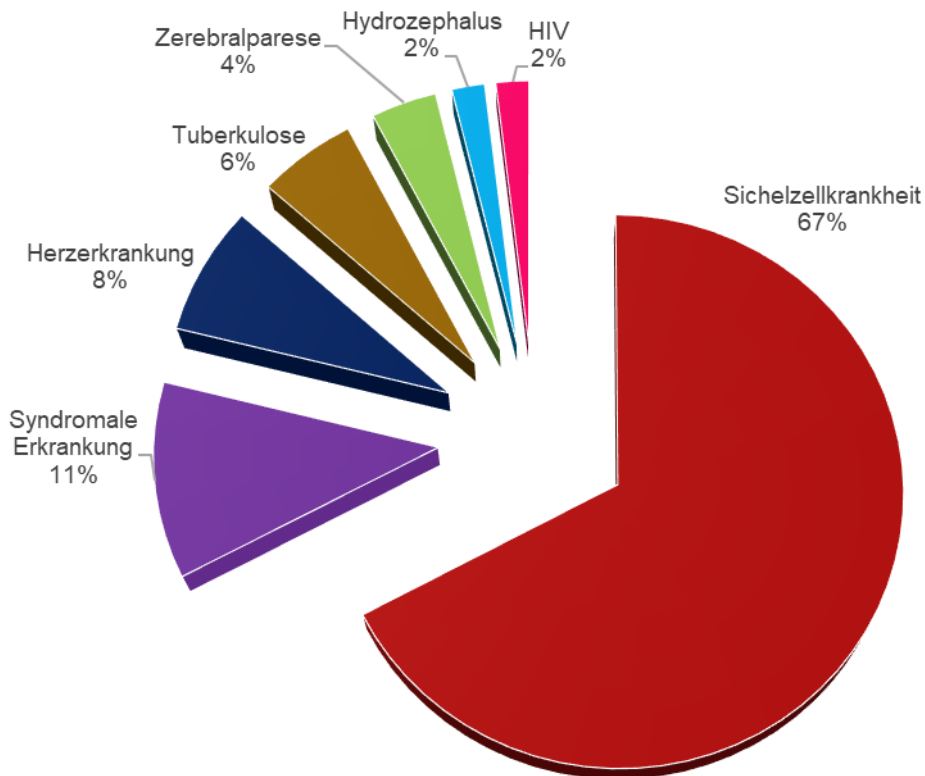


Abbildung 8 Chronische Vorerkrankungen

4.3 Prämedikation und Selbstmedikation

83 von 117 (71%) Personen aus der Kohorte wurden bereits vor Ankunft im Bugando Medical Centre mit Medikamenten versorgt. Von den 83 Studienteilnehmenden, die eine Prämedikation erhielten, wurden bei 33 Personen (40%) ärztlich verschriebene Medikamente festgestellt. 50 (60%) unserer kleinen Patient*innen bekamen die Medikation eigenständig durch ihre Bezugspersonen. Diese Selbstmedikation wurde vor allem zur Fiebersenkung bzw. Schmerzlinderung genutzt – 42 von 50 (84%).

Insgesamt erhielten jedoch nur 67 von 117 (57%) eine Analgesie bzw. eine Antipyrese. Darunter bekamen die meisten (59 von 67 (88%)) Paracetamol. Unter den Kindern mit Sichelzellkrankheit in der Vorgeschichte erhielten nur 12 von 35 (34%) Folsäure.

Folgendes Diagramm stellt den Anteil verschiedener Medikamente an der Prämedikation dar. Insgesamt haben 83 Personen eine Prämedikation erhalten. Antibiotika waren zu 47% (39 von

83), Antimalaria-Medikamente zu 14% (12 von 83) und Fiebersenker bzw. Schmerzmedikamente waren zu 81% (67 von 83) in der Prämedikation vertreten.

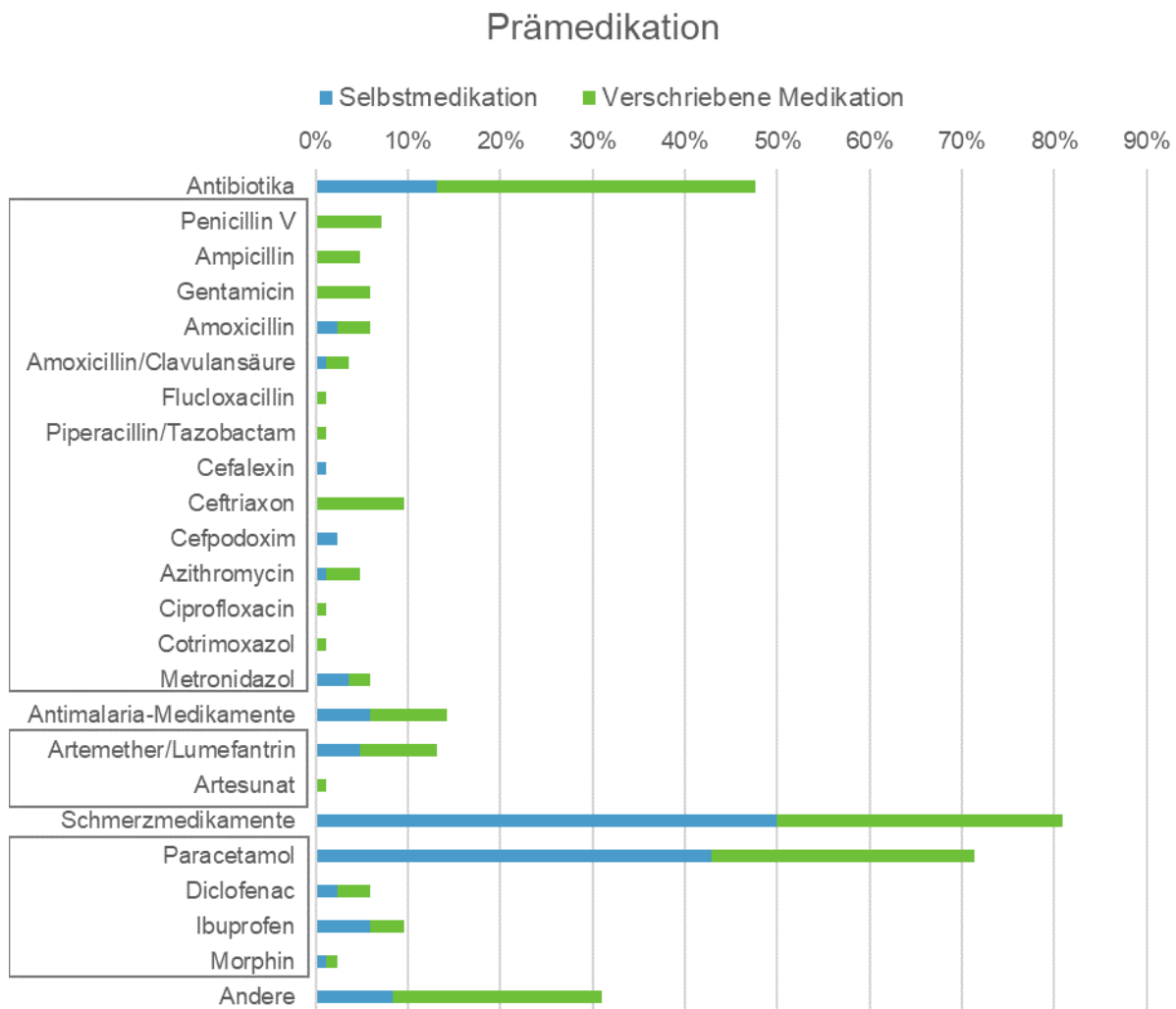


Abbildung 9 Anteil verschiedener Medikamente in der Prämedikation (n = 83)

4.4 Symptome

Im Durchschnitt hatten die Probanden seit 4,4 Tagen Fieber. Der Median betrug 3 Tage. Die durchschnittliche Körpertemperatur betrug 38,8°C.

20/117 (17%) Probanden wiesen einen Ausschlag auf.

Darüber hinaus hatten 75/117 (64%) gastrointestinale Symptome. Darunter 45/75 (60%) Erbrechen, 27/75 (36%) Durchfall und 46/75 (61%) abdominelle Beschwerden.

52/117 (44%) gaben Schmerzen an. Hierbei 31/52 (60%) Kopfschmerzen, 24/52 (46%) Gelenkschmerzen und 18/52 (35%) Rückenschmerzen. Bei 32/117 (27%) war der Schmerzstatus schwer zu beurteilen.

Zeichen einer Harnwegsinfektion zeigten 11/117 (9%). 9/11 (82%) gaben Schmerzen beim Wasserlassen an. 2/11 (18%) beschrieben einen übelriechenden Urin.

53/117 (45%) hatten blasse Haut oder eine blasse Innenseite der unteren Augenlider.

22/117 (19%) hatten Zeichen einer Exsikkose.

8/114 (7%) hatten eine Hepatomegalie und 13/114 (11%) eine Splenomegalie.

59/117 (50%) wiesen respiratorische Symptome auf. 46/117 (39%) gaben Husten an. 39/117 (33%) Schnupfen, 21/117 (18%) Atemnot, 15/117 (13%) Sputum und bei 13/117 (11%) waren Auskultationsgeräusche feststellbar.

20/117 (17%) wiesen Zeichen einer Meningitis auf. Davon 16/20 (80%) Krampfanfälle, 3/20 (15%) Nackensteifigkeit und 6/20 (30%) eine reduzierte Vigilanz.

4.5 Malaria

4.5.1 Malaria-Schnelltest

Der verwendete Malaria-Schnelltest (NADAL®) fiel bei 21/117 (18%) positiv aus. 11/21 (52%) Schnelltests hatten einen positiven *Plasmodium falciparum* (Pf) Streifen. 10/21 (48%) hatten sowohl einen Ergebnisstreifen für Pf als auch für *Plasmodium* spp. (Pan). Die folgende Tabelle stellt die Vier-Felder-Tafel zur Berechnung der statistischen Maße des Malaria-Schnelltests dar.

Tabelle 16 Vier Felder Tafel MRDT

	Malaria-PCR positiv	Malaria-PCR negativ	Summe
MRDT positiv	17	4	21
MRDT negativ	3	92	95
Summe	20	96	116

Erwähnenswert ist, dass die 4 falsch-positiven MRDTs ausschließlich für Pf und nicht für Pan positiv waren.

Der Malaria Rapid Diagnostic Test (NADAL®) hatte dementsprechend eine Sensitivität von 17/20 (85%) und eine Spezifität von 92/96 (96%). Der Positive Prädiktive Wert entsprach 17/21 (81%). Der Negative Prädiktive Wert 92/95 (97%).

Tabelle 17 Statistische Maße MRDT

Sensitivität	85%
Spezifität	96%
Positiver Prädiktiver Wert	81%
Negativer Prädiktiver Wert	97%

4.5.2 Dicker Tropfen

Die folgende Abbildung veranschaulicht die Giemsa-Färbung vor Ort im Rahmen der Diagnostik des Dicken Tropfens.



Abbildung 10 Giemsa-Färbung vor Ort

Folgende Tabelle stellt die Vier-Felder-Tafel zur Berechnung der statistischen Maße dar.

Tabelle 18 Vier Felder Tafel Dicker Tropfen

	Malaria-PCR positiv	Malaria-PCR negativ	Summe
Dicker Tropfen positiv	6	4	10
Dicker Tropfen negativ	11	80	91
Summe	17	84	101

Ein Dicker Tropfen wurde bei 102/117 (87%) Teilnehmer*innen durchgeführt. 10/102 (10%) hatten einen positiven Malaria-Befund nach der Blutausstrich-Diagnostik. Von 116 Serumproben wurden 101 Dicke Tropfen durchgeführt. Von den 20 Malaria-PCR positiven Proben waren 6 Proben positiv und 3 nicht durchgeführt worden. Demnach wurden 6/17 (35%) der Malaria-Proben durch Dicken Tropfen positiv getestet. 11/17 (65%) wurden negativ getestet. 1 Proband (#025) hatte einen positiven Dicken Tropfen und einen positiven MRDT, aber die Malaria-PCR war negativ.

Folgende Tabelle veranschaulicht die statistischen Maße.

Tabelle 19 Statistische Maße Dicker Tropfen

Sensitivität	35%
Spezifität	95%
Positiver Prädiktiver Wert	60%
Negativer Prädiktiver Wert	88%

4.5.3 Malaria-PCR-ELISA

Von 117 Probanden konnten 116 Serumproben gewonnen werden. Bei Proband #001 ergab sich keine Möglichkeit, Serum zu gewinnen. Mit den Serumproben erfolgte im Labor der CUHAS eine DNA/RNA-Isolation. Bei allen Isolaten wurde in der Universitätsmedizin Mainz eine Reverse Transkriptase durchgeführt und darauffolgend eine Multiplex-PCR (m-PCR). Diese beinhaltet auch eine Testung auf Malaria. 32/116 wurden positiv getestet. 12/32 ergaben negative Ergebnisse bei Einzelprimer-Nachtestung und keine Ergebnisse bei Einzelprimer-Subtypisierung auf *P. falciparum* und *P. vivax*. 20/32 konnten durch Nachtestung bestätigt werden. Weiterhin waren dieselben 20/32 Proben durchweg positiv für *P. falciparum*. Dementsprechend sind 20/116 (17%) Serumproben nach der m-RT-PCR-ELISA-Methode positiv für Malaria und zudem durch Einzelprimer-PCR positiv für *P. falciparum*.

4.5.4 Altersdurchschnitt Malaria

Probanden mit positiver Malaria-PCR hatten durchschnittlich ein Alter von 68 Monaten (Standardabweichung (SD, standard deviation) 48 Monate). Probanden mit negativer Malaria-PCR hatten durchschnittlich ein Alter von 48 Monaten (SD 38 Monate). Der t-Test hinsichtlich des Alters ergab einen p-Wert von 0,05.

4.5.5 Symptome Malaria

Vergleicht man die Symptome der Malaria-PCR positiven Probanden mit denen der Malaria-PCR negativen, lässt sich beim Symptom Blässe ein deutlicher Unterschied nachweisen.

15/20 (75%) in der Malaria-Positiv-Gruppe wiesen Blässe auf. Dagegen wiesen nur 37/96 (39%) Blässe in der Malaria-Negativ-Gruppe auf. Der t-Test ergab einen p-Wert von 0,0026.

4.5.6 Verschriebene Medikamente

26/116 (22%) haben Antimalaria-Medikamente verschrieben bekommen. Lediglich 12/20 (60%) der Malaria-PCR positiven Patient*innen wurden Antimalaria-Medikamente verschrieben. Ebenso erhielten nur 13/21 (62%) der MRDT-Positiven Antimalaria-Medikamente. 10/26 (38%) der verschriebenen Antimalaria-Medikamente wurde trotz negativen Dicken Tropfen, negativen MRDT und negativer PCR verschrieben.

4.6 Arboviren

4.6.1 Dengue-Schnelltest

Alle Probanden erhielten einen Dengue-NS1-Antigen-Schnelltest (Panbio® Dengue Early Rapid). 117/117 (100%) hatten ein negatives Testergebnis.

4.6.2 Arboviren-m-PCR-ELISA

Die m-RT-PCR-ELISA konnte keine Arboviren aus den 116 Serumproben nachweisen. Die Methode weist zuverlässig Dengue-Viren, Gelbfieber-Viren, Zika-Viren, West-Nil-Viren, Chikungunya-Viren, O'nyong-nyong-Viren, Semliki-Forest-Viren und Rifttalfieber-Viren nach.

4.7 Respiratorische Erreger

4.7.1 Nasenabstriche

Ein Nasenabstrich wurde nur bei Patientinnen und Patienten mit respiratorischen Symptomen in Erwägung gezogen. Das Kollektiv hatte 59 Teilnehmende mit solchen Symptomen. 43/59 (73%) konnten für einen Nasenabstrich gewonnen werden.

4.7.2 Respiratorische Erreger m-RT-PCR-ELISA

11 von insgesamt 43 (26%) durchgeführten Nasenabstrichen ergaben einen positiven Befund. Dabei konnten folgende Erreger nachgewiesen werden: 1 (9%) *Mycoplasma pneumoniae*, 1 (9%) Parainfluenza-Virus Typ 2 (PIV-2), 1 (9%) Parainfluenza-Virus Typ 3 (PIV-3), 3 (27%) Humanes Bocavirus und 5 (46%) Adenovirus.

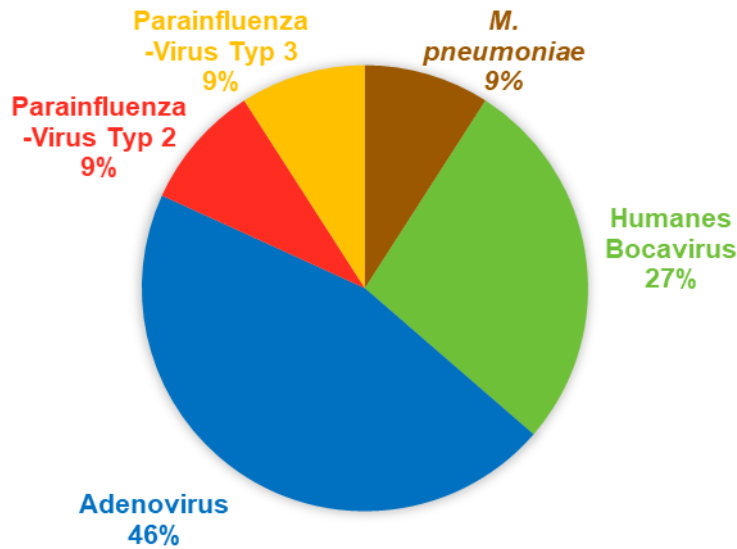


Abbildung 11 Nachgewiesene respiratorische Erreger (n = 11)

4.7.3 Altersdurchschnitt Probanden mit respiratorischen Erregern

Probanden mit respiratorischen Erregern hatten einen Altersdurchschnitt von 41 Monaten (SD 33 Monate). Probanden ohne respiratorische Erreger einen Altersdurchschnitt von 53 Monaten (SD 42 Monate). Der t-Test hinsichtlich des Alters ergab einen p-Wert von 0,4.

4.7.4 Symptome bei Vorliegen respiratorischer Erreger

Bei 32/43 Nasenabstrichen konnte mittels m-PCR-ELISA kein Erreger nachgewiesen werden. Vergleicht man die Symptome der Gruppe mit positivem Befund (11/43) mit der Gruppe ohne positiven Befund (32/43), zeigte sich, dass das Symptom „abdominelle Beschwerden“ seltener und das Symptom „Sputum“ bzw. produktiver Husten häufiger in der Gruppe mit positivem Befund auftrat. Der t-Test ergab bei „abdominellen Beschwerden“ einen p-Wert von 0,04 und bei „Sputum“ einen p-Wert von 0,14.

4.7.5 SARS-CoV-2-Antigentest

Bei 20 Teilnehmenden bestand die Bereitschaft für einen Corona-Schnelltest (Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device). 20/20 (100%) hatten ein negatives Testergebnis.

4.7.6 SARS-CoV-2-PCR

Alle 43 (100%) Nasenabstriche hatten ein negatives Ergebnis in der SARS-CoV-2-PCR.

4.7.7 SARS-CoV-2-Serologie

105 (91%) Serumproben wurden freundlicherweise von der Transfusionszentrale der Universitätsmedizin Mainz auf SARS-CoV-2 IgG-Antikörper getestet. 1 (1%) Probe (#089) war

positiv auf IgG-Antikörper gegen das Nukleokapsid (NC) und gegen das Spike-Protein (S). Quantitativ wurden 3,77 U/ml Anti-SARS-CoV-2 IgG (NC) und 1247,6 U/ml Anti-SARS-CoV-2 IgG (S) gemessen.

Der Proband war männlich, 11 Jahre alt, aus der Region Shinyanga und gehörte der am meisten verbreiteten Ethnie Sukuma an. Als Vorerkrankung war eine Sichelzellerkrankheit bekannt. Im stationären Aufenthalt bestand eine Malaria, die mittels MRDT nachgewiesen wurde und mit Artesunat + Sulfamethoxyypyrazin/Pyrimethamin, Artesunat + Sulfadoxin/Pyrimethamin und Artemether/Lumefantrin therapiert wurde. Später in Mainz wurde die Diagnose mittels Multiplex-PCR und Singleplex-PCR für *P. falciparum* bestätigt. Aufgrund des weiteren Verdachts einer Harnwegsinfektion wurde der Patient zusätzlich mit Ceftriaxon und Ciprofloxacin behandelt. Er erhielt aufgrund einer nachfolgenden Sichelzellkrise mehrere Bluttransfusionen. Nach 16 Tagen stationärer Behandlung konnte der Proband in gebessertem Allgemeinzustand nach Hause entlassen werden.

4.8 Laborwerte

Folgende Tabelle stellt die Mittelwerte und die Mediane einiger Laborwerte eines kleinen Blutbilds aller 117 Probanden dar.

Tabelle 20 Mittelwert und Median des Blutbilds

	Hämatokrit [%]	Hämoglobin [g/dl]	Leukozyten [$10^3/\mu\text{l}$]	Thrombozyten [$10^3/\mu\text{l}$]
Mittelwert	28,4	9,24	13,64	322,38
Median	29,9	9,4	10,83	323

Die folgende Tabelle und die folgenden Abbildungen machen deutlich, dass Probanden mit positivem Malaria-PCR-Ergebnis niedrigere Hämatokrit-, Hämoglobin-, Thrombozyten- und Leukozytenwerte hatten als Probanden mit negativem Malaria-PCR-Ergebnis. Für jeden Parameter wird der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD) sowie der p-Wert durch t-Testung angegeben.

Tabelle 21 Blutbild im Vergleich Malaria positiv vs. Malaria negativ

	Malaria Positiv		Malaria Negativ		t-Test
	MW	SD	MW	SD	p-Wert
Hämatokrit [%]	25,54	7,56	28,99	8,78	0,11
Hämoglobin [g/dl]	8,15	2,33	9,45	2,80	0,06
Thrombozyten [$10^3/\mu\text{l}$]	250,20	223,49	335,70	165,87	0,05

Leukozyten [$10^3/\mu\text{l}$]	11,28	9,19	14,09	12,48	0,35
-----------------------------------	-------	------	-------	-------	------

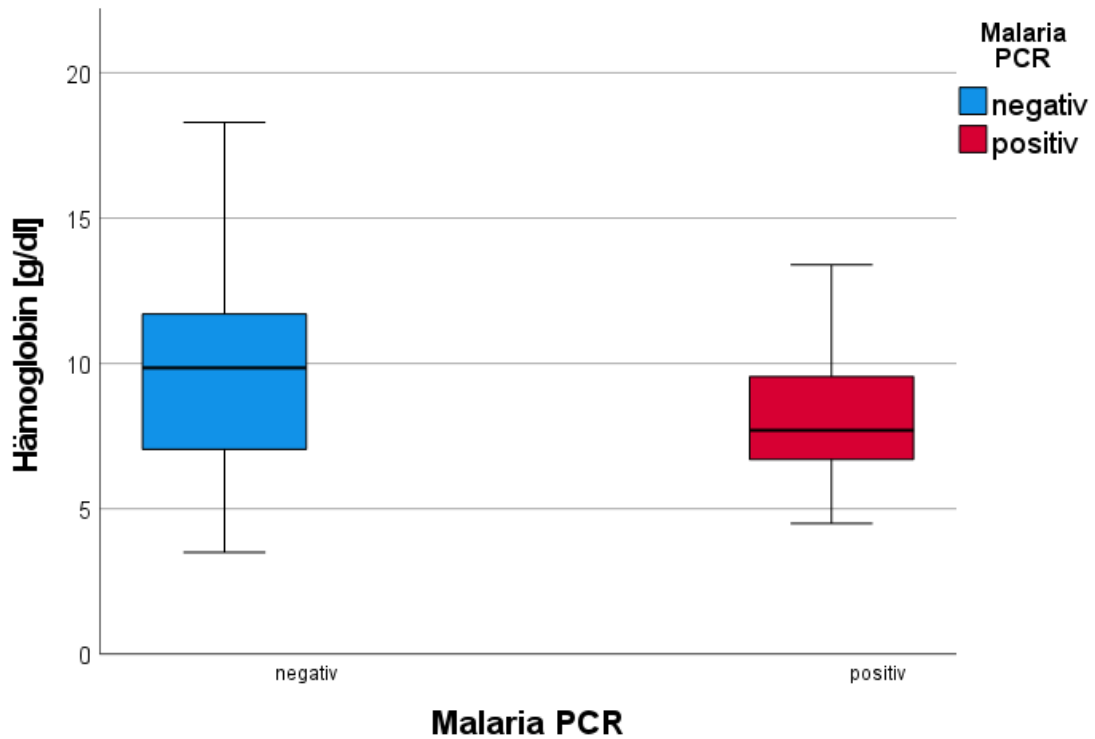


Abbildung 12 Hämoglobin-Konzentration basierend auf dem Ergebnis der Malaria PCR

4.9 Arbeitsdiagnosen

Folgende Abbildung zeigt die Verteilung der verschiedenen Arbeitsdiagnosen im Kollektiv.

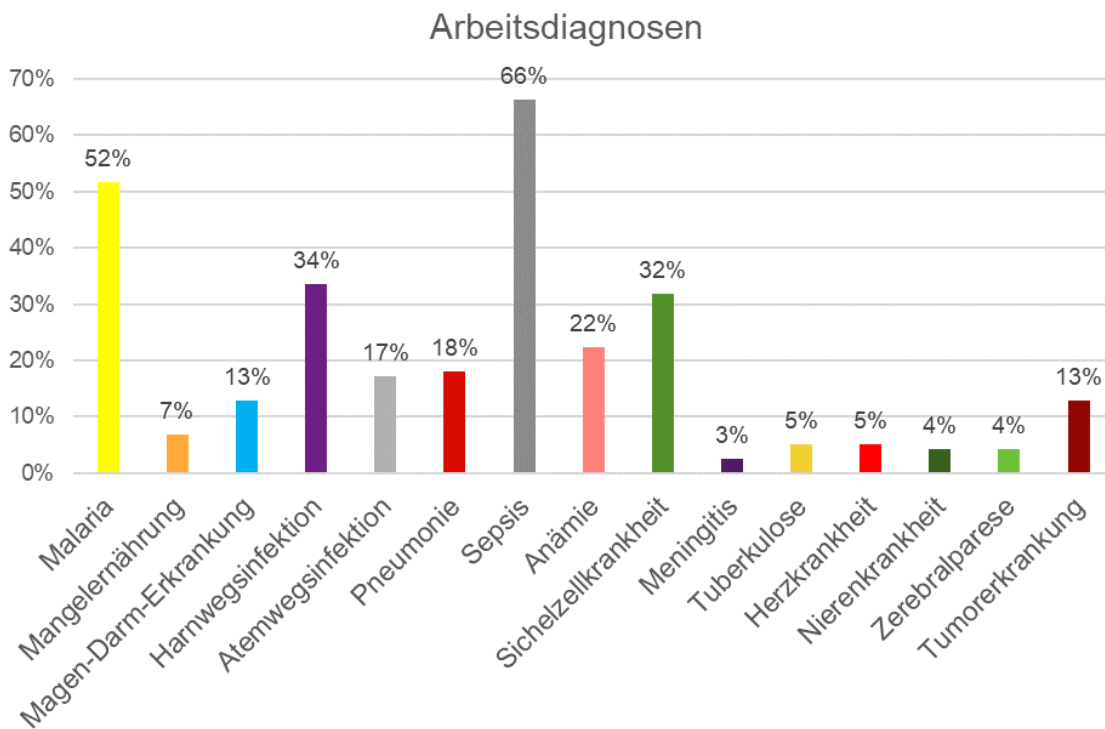


Abbildung 13 Relative Häufigkeiten der Arbeitsdiagnosen

116/117 (99%) Probanden erhielten verschiedene Arbeitsdiagnosen. Proband #024 bekam keine Arbeitsdiagnosen, da die Diagnose „Verschluckter Fremdkörper“ bereits gesichert war.

Arbeitsdiagnosen wurden stationär und ambulant vergeben und oft erhielten Patient*innen mehrere Arbeitsdiagnosen. Die häufigsten waren Sepsis 77/116 (66%), Malaria 60/116 (52%), Harnwegsinfektion 39/116 (34%) und Sichelzellerkrankheit 37/116 (32%). Darüber hinaus erhielten die Probanden #008 und #047 zusätzlich die Arbeitsdiagnose HIV-Infektion, Patient #031 Hand-Fuß-Mund-Krankheit, Patient #046 und Patientin #057 Typhus, Patient*innen #058, #072 und #079 Hydrozephalus und Patient #049 Dermatitis.

4.10 Verschriebene Medikamente

4.10.1 Antibiotika, Antimalaria- und Schmerzmedikamente

Folgende Abbildung stellt die Häufigkeiten der verschriebenen Antibiotika, Antimalaria- und Schmerzmedikamente bzw. Antipyretika dar.

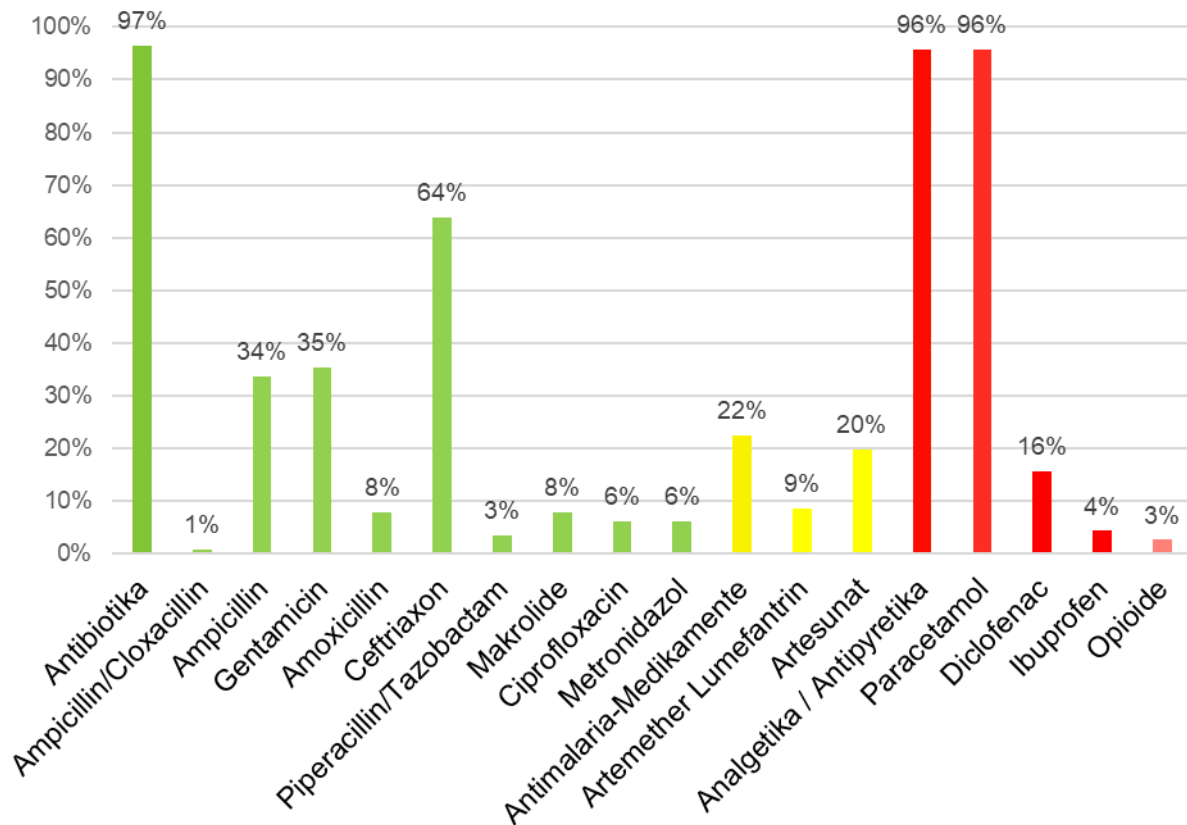


Abbildung 14 Relative Häufigkeiten eingesetzter Antibiotika, Antimalaria- und Schmerzmedikamente

116 von insgesamt 117 (99%) Patientinnen und Patienten wurden Medikamente verschrieben. Dem Patienten #043 wurden keine Medikamente verschrieben, da die Mutter dies aus finanziellen Gründen ablehnte. Von den 116 Patienten erhielten 112 (97%) erhielten Antibiotika, 26 (22%) erhielten Antimalaria-Medikamente und 111 (96%) erhielten Schmerzmedikamente.

Unter den Makroliden waren 7/9 (78%) Azithromycin, 1/9 (11%) Clarithromycin und 1/9 (11%) Erythromycin. Zusätzlich erhielt der Patient #090 zwei Reserve-Antibiotika: Meropenem und Vancomycin. Die Patientin #009 erhielt zusätzlich Flucloxacillin. Die Patientinnen #040, #080 und #091 erhielten Penicillin V monatlich für 5 Jahre. Die Patienten #025 und #034 erhielten Antituberkulotika.

Folgende Abbildung stellt sonstige verschriebene Medikamente dar.

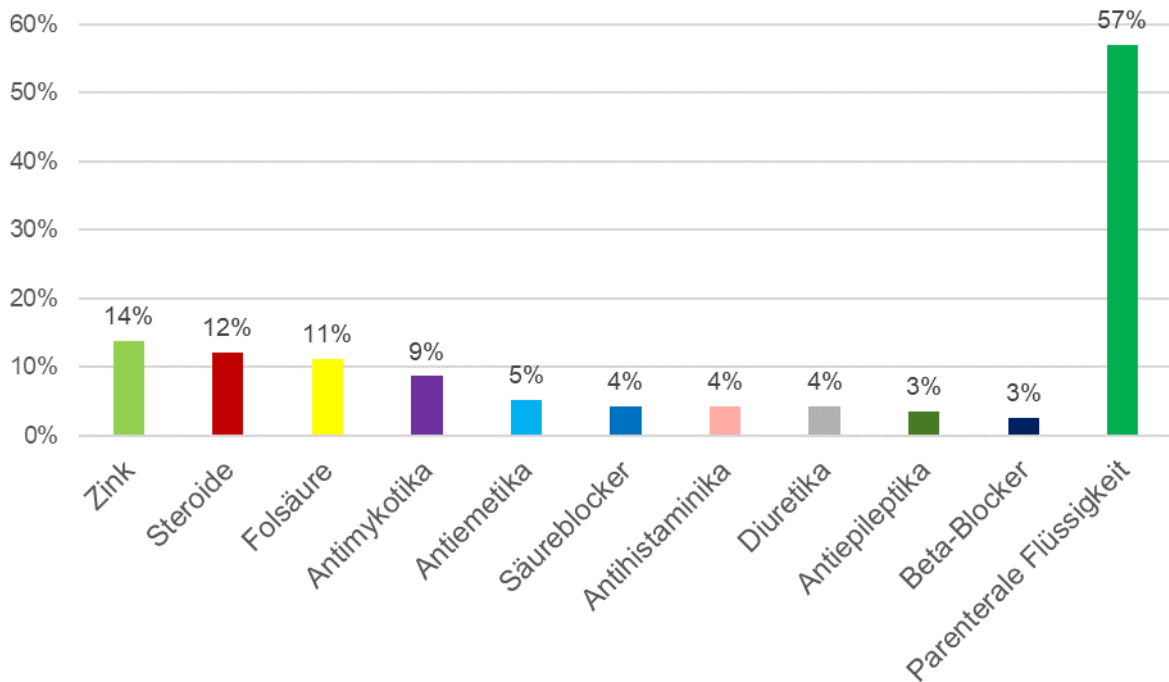


Abbildung 15 Relative Häufigkeiten anderer eingesetzter Medikamente

Am häufigsten wurde in dieser Kategorie Zink bei 16/116 (14%) Probanden verschrieben. Verschiedene Steroide wurden bei 14/116 (12%) Probanden eingesetzt - als Spray mit dem Wirkstoff Fluticason oder systemisch mit Prednisolon oder Dexamethason. Verschiedene Antimykotika wurden bei 10/116 (9%) verschrieben. Als Antiemetikum wurde entweder Metoclopramid bei 4/6 (67%) oder Ondansetron bei 2/6 (33%) verwendet. Die Probanden #078 und #103 erhielten Baclofen als Muskelrelaxans. Schließlich bekamen Patientin #001 und Patient #028 Vitamin A und Patientin #014 und #074 Multivitamine. Darüber hinaus wurden bei 66/116 (57%) eine Flüssigkeitstherapie veranlasst. 6/116 (5%) erhielten eine Bluttransfusion.

4.11 Entlassung aus dem Krankenhaus

4.11.1 Dauer der stationären Behandlung

113/117 (97%) wurden stationär behandelt. Im Durchschnitt waren die Probanden 14 Tage auf Station – bei einer Standardabweichung von 29 Tagen. Der Median lag bei 5 Tagen. Nach Ausschluss eines Ausreißers (Proband #003 291 Tage) beträgt der Durchschnitt 11 Tage (SD 13 Tage).

4.11.2 Entlassungsdiagnosen

Folgende Abbildung veranschaulicht die Häufigkeiten der Entlassungsdiagnosen.

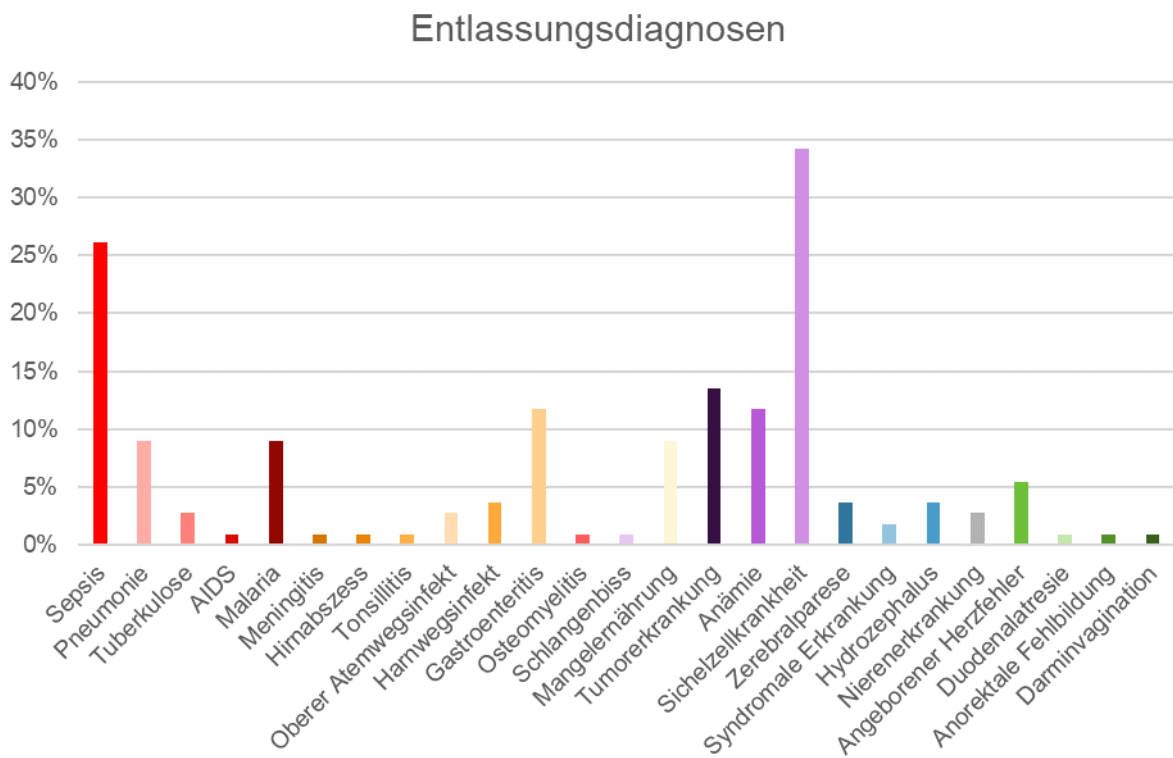


Abbildung 16 Relative Häufigkeiten der Entlassungsdiagnosen

Entlassungsdiagnosen wurden bei 111 von 113 (98%) stationär behandelten Probanden dokumentiert. Bei Proband #006 erfolgte aus ungeklärten Gründen keine Dokumentation. Proband #111 wurde in die HNO-Abteilung verlegt, sodass keine entsprechende Dokumentation mehr erfolgte. Patientinnen und Patienten erhielten auch mehrere Entlassungsdiagnosen. Gleichzeitig wurden Nebendiagnosen in Fällen, die schnell erfolgreich behandelt wurden, nicht unter den Entlassungsdiagnosen aufgenommen. Weiterhin wurde bei Kindern mit chronischen Erkrankungen weitere akute Diagnosen bei Entlassung hin und wieder nicht dokumentiert. Erwähnenswert hierzu ist beispielsweise Proband #046 mit Zustand nach anorektaler Fehlbildung, der mit Fieber in der Notaufnahme vorstellig wurde. Im Rahmen der Studie wurde bei ihm Malaria mittels MRDT nachgewiesen und folglich behandelt. Als Entlassungsdiagnose wurde jedoch anorektale Fehlbildung dokumentiert.

Die häufigste Entlassungsdiagnose war Sichelzellerkrankheit. Sie wurde bei 38/111 (34%) Patient*innen gestellt. Sepsis wurde bei 29/111 (26%) Probanden gestellt. 15/111 (14%) hatten eine Tumorerkrankung als Entlassungsdiagnose.

4.11.3 Verdachtsdiagnose bei Todesfall

Bei 116/117 (99%) Probanden konnte festgestellt werden, ob das Krankenhaus lebend verlassen wurde oder nicht. Es konnte keine nachvollziehbare Dokumentation für Proband

#006 festgestellt werden. Entsprechend verließen 106/116 (91%) das Bugando Medical Centre lebend. 10/116 (9%) starben im Krankenhaus.

Folgendes Kreisdiagramm stellt die absoluten Häufigkeiten der Diagnosen bei Todesfall dar.

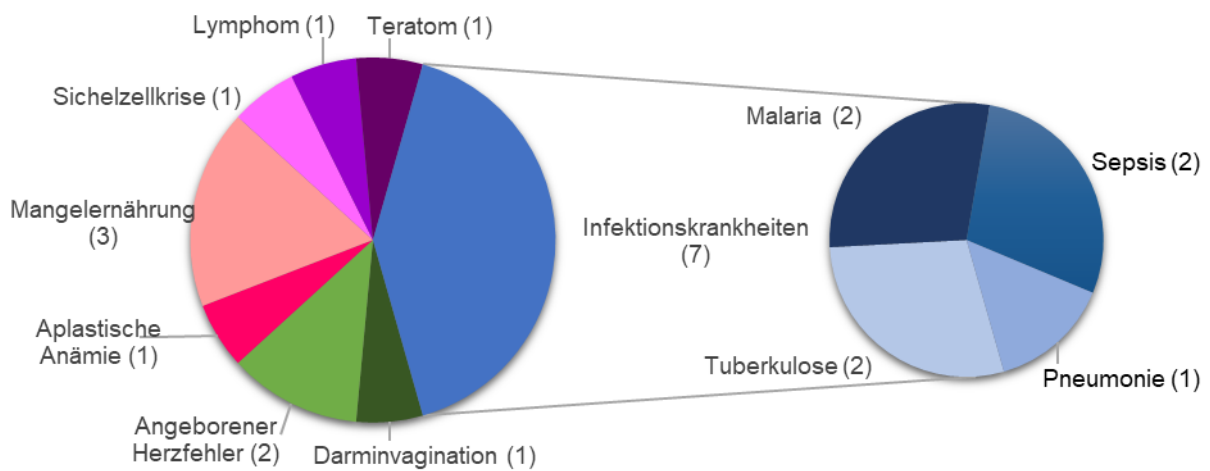


Abbildung 17 Diagnosen bei Todesfall

5 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das aktuelle Infektionsgeschehen bei Kindern mit fieberhaften Erkrankungen in Tansania während der COVID-19-Pandemie zu untersuchen. Uns ist keine andere Studie in Tansania bekannt, die sich im entsprechenden Zeitraum mit den Ursachen von fieberhaften Erkrankungen auseinandergesetzt hat. Die Datenerhebung fand von Juni 2021 bis November 2021 im Bugando Medical Centre in Mwanza statt. Wichtigstes Einschlusskriterium war eine im Krankenhaus dokumentierte Körpertemperatur von mindestens 38°C. Daneben wurden nur Kinder im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren in die Studie eingeschlossen. Weiterhin erfolgte eine systematische Anamnese und körperliche Untersuchung anhand eines vor Studienbeginn erstellten Fragebogens. Bei Symptomen, die die Atemwege betreffen, wurde nach gesondertem Einverständnis ein Nasenabstrich durchgeführt. Im Anschluss erfolgte mit dem Abstrich ein Schnelltest auf SARS-CoV-2. Darüber hinaus wurde bei jedem Probanden eine Blutprobe verwendet, um Schnelltests auf Malaria und Dengue durchzuführen. Aus der Blutprobe und aus dem Nasenabstrich wurde DNA/RNA isoliert und das restliche Blut mittels Filterkarte asserviert. DNA/RNA wurde mittels Kit zur Isolierung viraler Nukleinsäuren für PCR und RT-PCR extrahiert. Die DNA/RNA-Isolate wurden mit DNA/RNA Shield™ stabilisiert und nach der Datenerhebung von der CUHAS in Mwanza zur weiteren Diagnostik in die Universitätsmedizin Mainz nach Deutschland transportiert. Hier wurde nach Reverser Transkription sowohl eine PCR als auch eine Agarose-Elektrophorese und eine ELISA durchgeführt, um verschiedenste Erreger zu detektieren. Diese Multiplex-PCR konzentriert sich zum einen auf Plasmodien und Arboviren zum anderen auf respiratorische Bakterien und Viren.

5.1 Studiendesign

Das Studiendesign trägt einige Charakteristika, die zu den Stärken und Schwächen der Forschungsarbeit beigetragen haben. Die Studie umfasst eine breite Palette von Daten, einschließlich allgemeiner Personendaten, Vitalparameter, Laborergebnisse und Schnelltests auf verschiedene Krankheitserreger wie Malaria, Dengue und COVID-19. Es wurden zudem weitere molekularbiologische Techniken wie PCR und ELISA verwendet unter Kontrollen zur Überwachung von Kreuzkontaminationen mittels Verwendung von Positiv- und Negativkontrollen. Hiermit wurden die Genauigkeit und Zuverlässigkeit der Ergebnisse sichergestellt. Diese umfassende Datenerhebung ermöglichte eine gründliche Analyse der untersuchten Kohorte. Die Auswahlkriterien der Studienpopulation richteten sich nach Alter und Körpertemperatur. Kinder im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren mit einer dokumentierten Körpertemperatur von mindestens 38° Celsius wurden aufgenommen. In der pädiatrischen Abteilung des Bugando Medical Centre wurden selten Jugendliche behandelt, sodass diese in

der Studie unterrepräsentiert waren. Probanden unter 6 Monaten wurden aufgrund der dortigen Richtlinien durchgeführt nicht aufgenommen, denn bei Säuglingen musste besonders sorgfältig abgewogen werden, ob das potenzielle Nutzen-Risiko-Verhältnis der Studie akzeptabel ist. Weiterhin erfolgte die Aufklärung über die Teilnahme an der Studie mittels Übersetzung durch das Krankenhauspersonal. Vorteilhaft war hierbei, dass nach der Einverständniserklärung eine Kontinuität der Betreuung sichergestellt war und weitere Fragen oder Unklarheiten stets beantwortet werden konnten. Eine professionelle Übersetzung hätte möglicherweise ein klareres Verständnis der Vor- und Nachteile der Studienteilnahme vermittelt und eine höhere Objektivität gewährleistet.

Die Studiendaten wurden von Juni bis November 2021 erhoben. Diese Zeitspanne schloss die lange Regenzeit in der Region aus. Entsprechend konnten saisonale Schwankungen in der Krankheitsverbreitung in der Studie nicht abgedeckt werden. Beispielsweise konnte die bessere Vermehrung von Vektoren wie Mücken in der dann feuchteren Umgebung nicht untersucht werden. Außerdem halten sich Menschen während der Regenzeit mehr in geschlossenen Räumen auf. Hier hätte eventuell ein Anstieg an Atemwegsinfektionen festgestellt werden können. Folglich sind die Ergebnisse der Studie nicht auf beliebige Szenarien übertragbar. Die Repräsentativität für andere Regionen und Populationen ist eingeschränkt.

5.2 Malaria

5.2.1 Proben

Von insgesamt 117 Teilnehmenden konnten 116 Serumproben entnommen werden. Bei allen 117 Teilnehmenden wurde ein MRDT durchgeführt. Diese Tests wurden gemäß den Herstelleranweisungen verwendet und anschließend entsorgt. Es konnte nachgewiesen werden, dass Isolation von DNA und RNA aus bereits verwendeten MRDTs möglich ist und im Rahmen einer Malaria-Surveillance anwendbar ist (Guirou et al., 2020). Bei Kindern können diverse Gründe zu Schwierigkeiten bei herkömmlichen Blutentnahmen führen. Ängstlichkeit, Abwehr, geringere Blutmenge und psychische Belastung sind Faktoren, die die Bereitschaft und Kooperation beeinträchtigen können. Die Wiederverwendung bereits durchgeführter MRDTs als Blutquelle würde helfen, diese Herausforderungen zu verringern. Dies könnte zu einem effizienteren und kinderfreundlicheren Verfahren führen.

5.2.2 Diagnostik

Fieberhafte Erkrankungen sind schwer zu diagnostizieren, daher ist eine zuverlässige Labordiagnostik von entscheidender Bedeutung. Malaria als Ursache haben wir bei 17% (20/116) mittels PCR nachgewiesen. Die WHO-Leitlinien empfehlen, dass eine

parasitologische Diagnostik bei Verdacht auf Malaria innerhalb von weniger als 2 Stunden durchgeführt werden sollte (WHO, 2023b). Es scheint jedoch, dass im Paediatric Department des Bugando Medical Centre diese Frist aufgrund fehlender hausinterner MRDTs nicht eingehalten werden konnte. Malaria wird stattdessen durch die Methode des Dicken Tropfens diagnostiziert. Dies ist eine traditionelle mikroskopische Untersuchungsmethode, bei der Blutproben auf Objektträger aufgetragen werden, um die Malaria-Parasiten unter einem Mikroskop sichtbar zu machen. Die Dicker-Tropfen-Methode ist eine bewährte Technik, die zur Diagnose von Malaria verwendet wird, jedoch kann sie zeitaufwändig sein und erfordert eine geschulte Person, die die Parasiten unter dem Mikroskop erkennt. Im Vergleich zu modernen Schnelltests wie dem MRDT kann die Dicker-Tropfen-Methode mehr Zeit in Anspruch nehmen. Als Folge dieser Verzögerungen erhielten nur 60% der Patienten, bei denen später von uns eine Malaria-PCR-Positivität festgestellt wurde, tatsächlich Malaria-Medikamente. Dies legt nahe, dass aufgrund der fehlenden sofortigen Diagnosemöglichkeiten nicht alle Patienten mit Malaria angemessen behandelt wurden. Darüber hinaus besteht bei einer unvollständigen Malaria-Behandlung die Möglichkeit von falsch-negativen Ergebnissen bei der Mikroskopie. In solchen Fällen hat sich der MRDT als überlegen erwiesen. Dies liegt daran, dass MRDTs oft empfindlicher sind und auch niedrige Parasitenlasten erkennen können, die möglicherweise in der Mikroskopie nicht sichtbar sind (WHO, 2023b). Daraus resultierend wurde im Bugando Medical Centre oft bei positiven MRDT-Ergebnissen vermutet, dass die Patienten kürzlich eine Malaria-Behandlung erhalten haben könnten, die keine weitere Therapie erfordert. Dies führte dazu, dass nur 62% der Patienten mit positiven MRDT-Ergebnissen tatsächlich Malaria-Medikamente erhielten. Falsch-positive MRDT-Ergebnisse können in der Tat durch die Persistenz des *P. falciparum* Histidin-reichen Proteins 2 (*PfHRP2*) nach kürzlich erfolgter Malariabehandlung erklärt werden (Hosch et al., 2022). Ferner waren 3 MRDTs falsch-negativ. Dies könnte mit Infektionen geringer Parasitendichte verbunden sein. Außerdem könnte dies im Zusammenhang mit *pfhrp2* und *pfhrp3* Gendeletionen stehen. Der verwendete MRDT basiert auf der Erkennung des Antigens HRP2. Eine entsprechende Gendeletion führt zu falsch-negativen Ergebnissen. Schlabe et al. verwendeten den gleichen MRDT wie wir (NADAL® Malaria PF/pan Ag 4 Species (nal von minden, Deutschland)) und stellten fest, dass Plasmodien mit *pfhrp2*-Deletionen keine Reaktion zeigten. Jedoch testet eine Bande des MRDT auf *P. falciparum* HRP2 und eine weitere Bande auf „Pan“ Plasmodien LDH. Eine Reaktion der Bande *P. falciparum* blieb aus, dagegen konnte eine leichte Reaktion der Pan-Bande festgestellt werden (Schlabe et al., 2021). In unseren falsch-negativen MRDTs wurden entsprechende Reaktionen der Pan-Bande nicht festgestellt. Der Einsatz von MRDTs in Tansania wird dennoch empfohlen (Bakari et al., 2020). Bislang konnten vereinzelt Deletionen in Tansania nachgewiesen werden (Thomson et al., 2019, Bakari et al., 2020,

Grignard et al., 2020, Kaaya et al., 2022). Die WHO empfiehlt bei über 5% pfrp2-Deletionen, die zu falsch-negativen RDT-Ergebnissen führen, eine Grundlagenerhebung durchzuführen (WHO, 2021b). Dies soll klären, ob in einer Region ein Schwellenwert erreicht wurde, der einen Wechsel der MRDTs erforderlich macht (WHO, 2022d). In unserer Studie wurden 15% (3/20) falsch-negative MRDT-Ergebnisse festgestellt. Daher ist es ratsam, Untersuchungen zur möglichen Gendeletion durchzuführen. Die Verwendung von MRDTs, die auf HRP2 basieren, könnte wahrscheinlich dazu führen, dass sich die Parasitenpopulation verändert und sich pfrp2/3-deletierte Plasmodien verbreiten (Watson et al., 2017). Die Notwendigkeit, neue diagnostische Methoden zu erforschen, wird dadurch deutlich unterstrichen. Der Malaria-Biomarker Hämозoin stellt ein gutes Beispiel für innovatives Point-of-Care-Testing (POCT) dar, weil es Möglichkeiten bietet, Malaria-Infektionen unabhängig der pfrp2- und pfrp3-Deletionen schnell und einfach zu diagnostizieren (Baptista et al., 2021).

Weiterhin sind in unserer Studie niedrigere Hämoglobin-Werte bei Malaria-positiven Patient*innen aufgefallen. Das könnte auf schwere Infektionen bzw. wiederholte Infektionen zurückzuführen sein, denen keine ausreichende Regenerationszeit gegenüberstand, und/oder auf vorbestehende Hämoglobinopathien wie die Sichelzellerkrankheit (White, 2022).

5.2.3 Medikamente

22% (26/116) der Proband*innen erhielten Antimalaria-Medikamente. 38% (10/26) bekamen diese ohne jegliche positive Malaria-Diagnostik. Angesichts der zunehmenden Resistenzentwicklung ist es unerlässlich, Maßnahmen gegen unbegründete Verschreibungen zu ergreifen (Kamuhabwa and Silumbe, 2013, WHO, 2021b). Verschrieben wurde entweder Artemether/Lumefantrin per os, Artesunat intravenös oder beides nacheinander. Die WHO empfiehlt für die Region Afrika als Erstlinientherapie gegen *P. falciparum* die Kombination Artemether-Lumefantrin, Artesunat-Pyronaridin, Artesunat-Amodiaquin oder Dihydroartemisinin-Piperaquin (WHO, 2022d). Probandin #039 starb nach positiver Malaria-Diagnostik und Gabe von Artesunat. Neben der Malaria-Infektion, die mittels PCR später bestätigt werden konnte, wurde auch eine Invagination diagnostiziert. Es bleibt unklar, ob eine mögliche Resistenz der Plasmodien oder eine diagnostizierte Darminvagination letztendlich zum Tode führte. Artemisinin-tolerante Plasmodien aus Tansania wurden erstmals im Jahr 2018 bestimmt (Subudhi et al., 2023).

5.2.4 Altersdurchschnitt

Malaria tritt häufig bei jüngeren Kindern auf, insbesondere in endemischen Regionen wie Tansania. Kinder sind besonders anfällig für Malaria, da sie möglicherweise noch nicht die Immunität entwickelt haben, die häufig bei älteren Kindern und Erwachsenen zu finden ist. In unserer Stichprobe war der Altersdurchschnitt bei den positiv getesteten Kindern 68 Monate

und bei den negativ getesteten Kindern 48 Monate. Das höhere Durchschnittsalter der positiv getesteten Kinder könnte darauf hindeuten, dass sie schwerer erkrankt sind und dadurch eher und länger im Gesundheitswesen behandelt werden. Zudem kann die klinische Präsentation von Malaria variieren, und ältere Kinder zeigen möglicherweise ausgeprägtere Symptome oder sind eher bereit, einen Arzt aufzusuchen, was die Wahrscheinlichkeit eines positiven Testergebnisses erhöht.

5.3 Dengue

Die Tatsache, dass alle 117 Probanden ein negatives Testergebnis für den Dengue-NS1-Antigen-Schnelltest hatten, ist ein wichtiger Befund. Dengue-Fälle können saisonale und geographische Schwankungen aufweisen. Das Testergebnis könnte durch die geographische Lage oder die Jahreszeit beeinflusst worden sein. Der WHO zufolge gab es 2021 keine gemeldeten Dengue-Fälle in Tansania (WHO, 2022b). Falsch-negative Schnelltestergebnisse sind jedoch bei Sekundärinfektionen beschrieben. Bei Primärinfektionen lässt sich NS1 nur 7 Tage nach Symptombeginn nachweisen (Muller and Young, 2013, Paz-Bailey et al., 2024). Für zukünftige Forschungsprojekte ist es wichtig zu prüfen, ob weitere diagnostische Methoden erforderlich sind. Eine ergänzende Serologie könnte dabei besonders hilfreich sein.

5.4 Weitere arbovirale Infektionen

Auch weitere arbovirale Infektionen konnten nicht nachgewiesen werden. Möglicherweise war die Prävalenz dieser Infektionen zu dem Zeitpunkt, als die Studie durchgeführt wurde, in der untersuchten Region von Tansania niedrig. Weiterhin können klimatische Bedingungen die Verbreitung von Vektoren beeinflussen und somit auch die Verbreitung von Infektionen verändert haben. Darüber hinaus könnte die Stichprobengröße die Ergebnisse beeinflusst haben. Es gilt die Dynamik der Prävalenz von Infektionen weiter zu beobachten. Wichtig ist vor allem fieberhafte Erkrankungen im Blick zu behalten, da diese klinisch schwer voneinander zu unterscheiden sind.

5.5 SARS-CoV-2

In der Studie wurden 20 COVID-Schnelltests durchgeführt, die allesamt negativ ausfielen. Zu bedenken gilt, dass der Schnelltest nicht so zuverlässig ist wie der Goldstandard, die RT-PCR. Weiterhin ist der Schnelltest auf den SARS-CoV-2-Wildtyp ausgelegt und ist entsprechend bei den besorgniserregenden Varianten, die im Verlauf aufkamen und das Infektionsgeschehen dominierten, weniger zuverlässig (Wagenhäuser et al., 2023). Unsere Studie wurde von Juni bis November 2021 durchgeführt, sodass hier vor allem die Delta-Variante dominiert haben muss. Tansanische Daten sind diesbezüglich jedoch spärlich (Tegally et al., 2022). In der

Notaufnahme des Muhimbili National Hospital in Tansania wurden von 2020 bis 2021 vier Höhepunkte an respiratorischen Infektionen festgestellt (Ndumwa et al., 2022). Im April 2020, Februar 2021, August 2021 und Dezember 2021 gab es jeweils einen Anstieg an Atemwegsinfekten. Im August 2021 wurden lediglich 12 Personen in unsere Studie aufgenommen, von denen wiederum nur 4 Personen einem Nasen-Abstrich zustimmten, was wahrscheinlich zu unzureichenden und nicht repräsentativen Ergebnissen geführt haben könnte. Nichtsdestotrotz wurde in unserer Studie bei 105 Serumproben eine COVID-Serologie durchgeführt. Die Seroprävalenz von SARS-CoV-2 IgG-Antikörpern betrug jedoch nur 1%. Dies ist im Vergleich zu ähnlichen Studien mit Kindern in Tansania im Jahr 2021 unverkennbar niedrig (Msemo et al., 2023, Lyimo et al., 2022). Interessanterweise hat unsere Studie im Gegensatz zu Msemo et al. und Lyimo et al. in einem urbanen Umfeld stattgefunden, in welchem sogar höhere Transmissionsraten zu erwarten wären als in ländlichen Gebieten. Zudem waren 63,2% unserer Probanden aus der Region Mwanza, die zweitbevölkerungsreichste Region Tansanias. Die niedrige Seroprävalenz in unserer Studie könnte möglicherweise durch die begrenzte Anzahl an Probanden erklärt werden. Die Tatsache, dass nur eine begrenzte Anzahl von Teilnehmer*innen in die Studie einbezogen wurde, könnte dazu geführt haben, dass die Stichprobe nicht ausreichend repräsentativ für die Gesamtbevölkerung war. Tso et al. berichteten von erhöhten Kreuzreaktionen gegen SARS-CoV-2 in Subsahara-Afrika, die auf die weit verbreitete Prävalenz von anderen Coronaviren zurückgeführt wurden (Tso et al., 2021). Unsere Studie wies eine Prävalenz von 26% (11/43) respiratorischer Erreger bei Kindern mit Erkältungssymptomen auf. Coronaviren (CoV 229E und CoV OC43) konnten in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass nicht alle humanen Coronaviren getestet wurden. Neben CoV 229E erwähnten Tso et. al CoV NL63 als wahrscheinlichen Ursprung von kreuzreaktiven Antikörpern. Souris et al. wiesen in Afrika kreuzreaktive Antikörper in aufbewahrten Seren von vor der Pandemie nach und vermuten, dass eine Exposition gegenüber einem bisher nicht nachgewiesenen Coronavirus stattgefunden haben könnte (Souris et al., 2022, Souris et al., 2021). Zudem verhindern Rhinoviren nach Dee et. al eine Koinfektion mit SARS-CoV-2 (Dee et al., 2021). Ein entsprechender Erregernachweis konnte in unserer Studie dagegen nicht erbracht werden.

5.6 Weitere Atemwegsinfektionen

Weitere Atemwegsinfektionen konnten in der Studie ausgemacht werden. Als bakterieller Erreger für Atemwegsinfektionen konnte *Mycoplasma pneumoniae* nachgewiesen werden. Ferner konnten verschiedene Viren (Parainfluenzaviren, Adenoviren und Bocaviren) als Auslöser von Atemwegsinfektionen erkannt werden. Diese wurden bereits in Tansania

nachgewiesen und treten gehäuft bei Kindern auf (Kwiyolecha et al., 2020). Bocaviren sind dafür bekannt, neben Atemwegsinfekte auch Magen-Darm-Infekte auszulösen (Albuquerque et al., 2007).

5.7 Patientennahe Sofortdiagnostik an der Universitätsmedizin Mainz

Im Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mainz zeigt sich die Anwendung von patientennaher Sofortdiagnostik (Point-of-Care-Testing) hauptsächlich im Bereich der infektiologischen Fragestellungen. Neben Schnelltests wird auch ein Multiplex-RT-PCR-Testsystem verwendet. Hiermit lassen sich automatisiert mittels Nasen-/Rachenabstrich 22 verschiedene Erreger respiratorischer Infektionen vor Ort nachweisen. Der Benutzer platziert die Nasopharyngealprobe in die vorgesehene Kartusche und lädt sie in das Gerät. Nacheinander erfolgen die Nukleinsäureextraktion, die Reverse Transkription, die Nukleinsäureamplifikation und die Ergebnisanalyse eigenständig innerhalb einer Stunde (Reischl et al., 2020). Weitere patientennahe Sofortdiagnostik beinhalten u.a. Testsysteme für Stuhlproben, Liquorproben, Sputum und Proben einer bronchoalveolären Lavage. Für Arboviren und Malaria steht aufgrund ihres seltenen Auftretens keine patientennahe Sofortdiagnostik zur Verfügung. Dennoch besteht die Möglichkeit, entsprechende Diagnostik über das Labor für pädiatrische Infektiologie und Immunologie durchzuführen, wie in dieser Studie vorgestellt.

5.8 Ausbreitung von Arboviren in Europa

Die Dengue-Vektoren *Aedes aegypti* und *Aedes albopictus*, die neben Dengue-Viren auch weitere Arboviren übertragen, breiten sich aufgrund des Klimawandels zusammen mit anderen *Aedes*-Spezies zunehmend über Europa aus (ECDC, 2024b). Auch autochthone Dengue-Infektionen nehmen in Europa weiter zu (ECDC, 2024a). Die zunehmende Ausbreitung der Dengue-Vektoren in Europa ist ein besorgniserregender Trend. Diese Mückenarten sind nicht nur Überträger des Dengue-Virus, sondern auch von anderen Arboviren wie Zika, Chikungunya und Gelbfieber. Die sich verschiebenden klimatischen Bedingungen, wie wärmere Temperaturen und veränderte Niederschlagsmuster, schaffen günstige Lebensbedingungen für diese Vektoren, wodurch sie in Regionen vordringen, in denen sie bisher nicht heimisch waren. Die Zunahme autochthoner Dengue-Infektionen in Europa ist ein klares Indiz dafür, dass das Risiko durch arbovirale Erkrankungen auf dem Kontinent steigt. Dies unterstreicht die Dringlichkeit, nicht nur präventive Maßnahmen zu verstärken, sondern auch die Forschung an diagnostischen Methoden zu intensivieren, um Infektionen schnell und zuverlässig erkennen und kontrollieren zu können. Besonders in Gebieten, die zuvor als nicht endemisch für solche Krankheiten galten, wird es immer wichtiger, robuste

Überwachungssysteme und schnelle Diagnostiktests zu entwickeln und einzusetzen (WHO, 2017a).

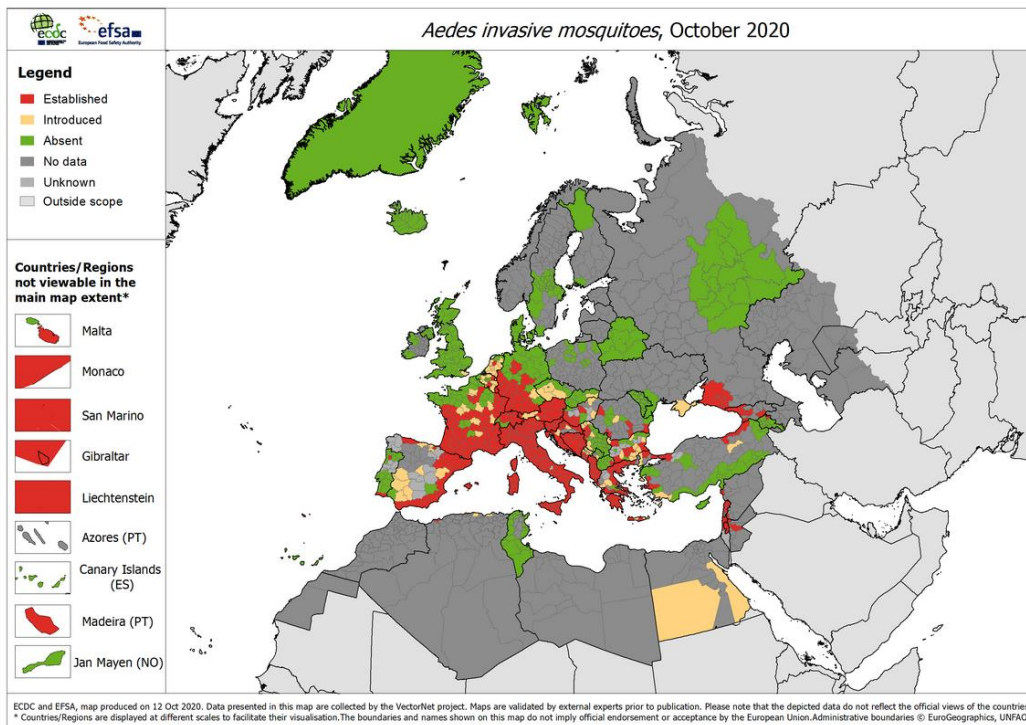


Abbildung 18 Aedes invasive Mücken - Verbreitung in Europa: Oktober 2020 (ECDC, 2024b)

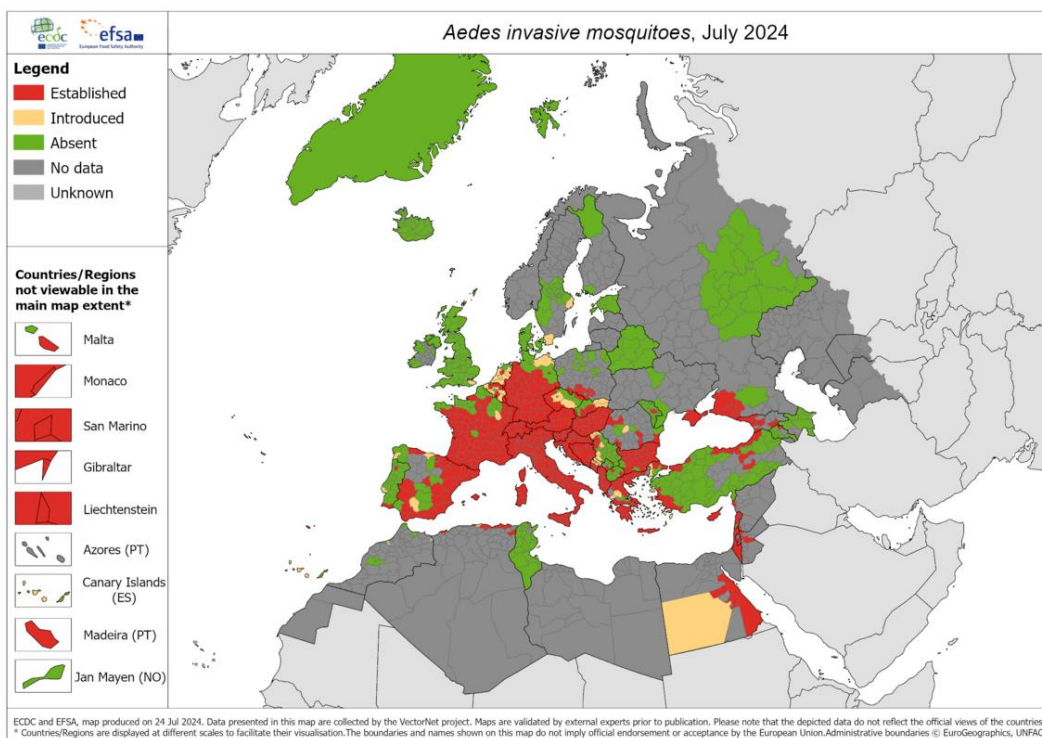


Abbildung 19 Aedes invasive Mücken - Verbreitung in Europa: Juli 2024 (ECDC, 2024b)

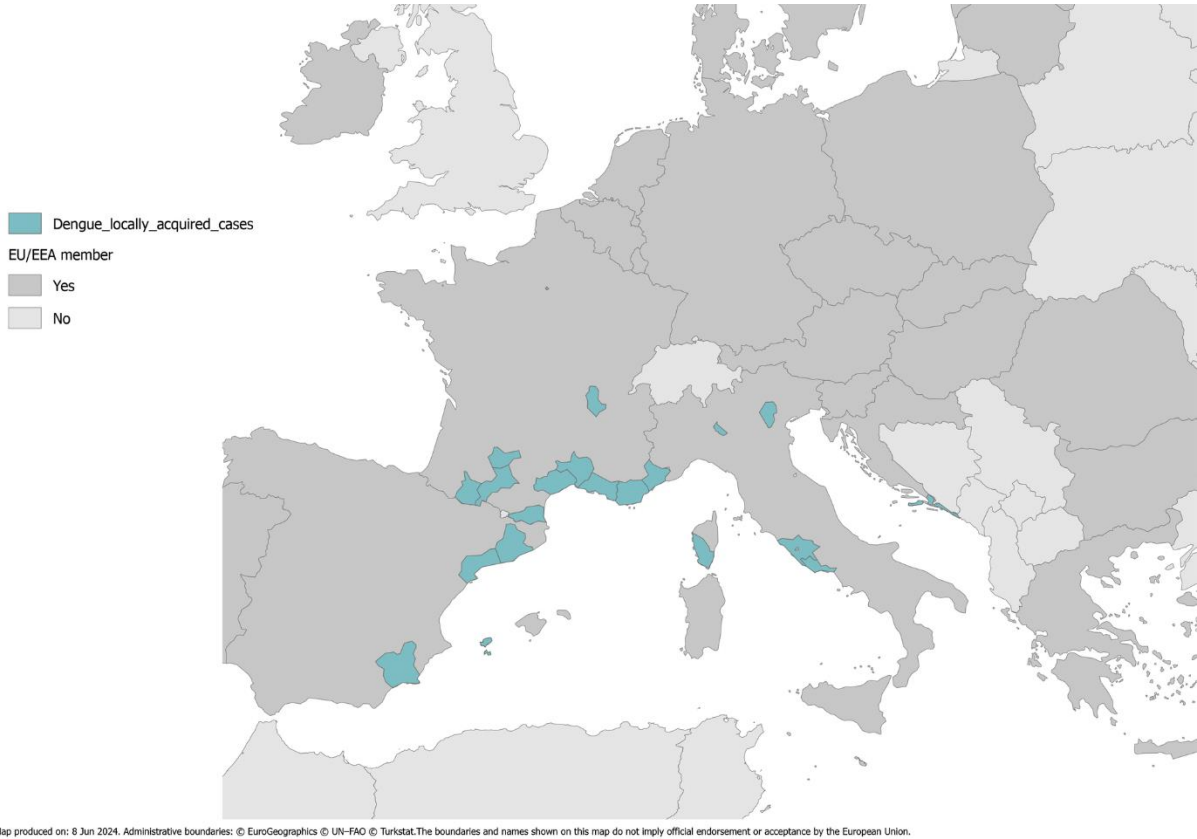


Abbildung 20 Regionen mit lokaler Übertragung des Dengue-Virus in Europa: 2010 bis Juni 2024 (ECDC, 2024a)

6 Zusammenfassung

Die Studie wurde von Juni bis November 2021 im Bugando Medical Centre in Mwanza, Tansania durchgeführt. In der Studie wurden 117 Kinder mit Fieber untersucht, die eine durchschnittliche Körpertemperatur von 38,8°C aufwiesen. Das durchschnittliche Alter der Kinder betrug 4 Jahre und 3 Monate. Bei allen Kindern wurde ein Malaria- und ein Dengue-Schnelltest durchgeführt. Bei 21 Kindern ergab der Malaria-Schnelltest ein positives Ergebnis. Alle durchgeführten Dengue-Schnelltests fielen hingegen negativ aus. Unsere Studie nutzte zudem eine Multiplex-RT-PCR-ELISA für Malaria und Arboviren, die in der AG Pädiatrische Infektiologie und Immunologie der Universitätsmedizin Mainz entwickelt wurde. Diese weist Plasmodien, Dengue-Viren, Gelbfieber-Viren, Zika-Viren, West-Nil-Viren, Chikungunya-Viren, O'nyong-nyong-Viren, Semliki-Forest-Viren und Rifttalfieber-Viren nach. Aus 116 Serumproben konnten keine Arboviren und 20 *Plasmodium falciparum*-positive Proben nachgewiesen werden. 17 der 21 (81%) positiven Malaria-Schnelltests konnten somit bestätigt werden. Zudem wurde eine Multiplex-RT-PCR-ELISA für respiratorische Erreger verwendet (Puppe et al., 2013, Gröndahl et al., 1999). Diese weist Adenoviren, Enteroviren, Rhinoviren, Influenzaviren, Parainfluenzaviren, RS-Viren, Metapneumoviren, Coronaviren, Bocaviren, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis* und *Legionella pneumophila* nach. Aus 43 durchgeführten Nasenabstrichen konnte bei 11 Proben ein Erreger identifiziert werden. 1x *Mycoplasma pneumoniae*, 2x Parainfluenza-Viren, 3x Bocaviren und 5x Adenoviren. Bei 20 Teilnehmenden bestand die Bereitschaft einen COVID-Schnelltest durchzuführen. Dieser war stets negativ. Weiterhin wurde bei 105 Serumproben eine COVID-Serologie durchgeführt. Hierbei wurden bei einer Probe IgG-Antikörper nachgewiesen.

Unsere AG Pädiatrische Immunologie und Infektiologie hat bereits mehrere Studien in Tansania durchgeführt. In Abweichung von vorherigen Studien wurden in dieser Untersuchung Serumproben unter Zugabe von DNA/RNA Shield™ konserviert. Weiterhin wurde erstmalig auf SARS-CoV-2 untersucht. Obwohl in Tansania während der COVID-19-Pandemie keine Maßnahmen wie Lockdowns oder Quarantänen ergriffen wurden, konnten wir keine aktiven Infektionen und bei einem Patienten späte Antikörper (IgG) auf SARS-CoV-2 nachweisen. Geschuldet ist dies wahrscheinlich der niedrigen Anzahl an Teilnehmenden. Es bleibt jedoch unklar, ob bestimmte Faktoren die Verbreitung von COVID-19 unter Kindern im Einzugsgebiet des Bugando Medical Centre verhindert haben.

Die Studie liefert wertvolle Erkenntnisse über die Prävalenz von Malaria und anderen Infektionen bei Kindern mit Fieber in einer endemischen Region in Tansania. Sie bestätigt die Wirksamkeit des Malaria-Schnelltests, da 81% der positiven Testergebnisse durch eine

molekulare Methode (Multiplex-RT-PCR-ELISA) validiert werden konnten. Zudem zeigt die Studie, dass Dengue-Viren in dieser Population während des Untersuchungszeitraums keine Rolle spielten, was wichtige epidemiologische Informationen für die Region liefert.

Die Ergebnisse zur Multiplex-RT-PCR-ELISA für respiratorische Erreger bieten ebenfalls wertvolle Daten über die Häufigkeit und Verteilung dieser Erreger in der pädiatrischen Bevölkerung des Bugando Medical Centre. Die Daten zur COVID-Serologie geben Einblicke in die fehlende Verbreitung von SARS-CoV-2 bei Kindern in dieser Region, auch wenn die niedrige Prävalenz möglicherweise durch die begrenzte Stichprobengröße beeinflusst wurde.

Zusammenfassend unterstreichen die Ergebnisse unserer Studie die Bedeutung einer genauen Diagnostik für die Bekämpfung von Infektionserkrankungen.

7 Literaturverzeichnis

- ABDELQADER, R., HASAN, H. & ALANAGREH, L. A. 2021. Epidemiology of Human Bocavirus in the Middle East and North Africa: Systematic Review. *Pathogens*, 10, 1456.
- ADAM, A. & JASSOY, C. 2021. Epidemiology and Laboratory Diagnostics of Dengue, Yellow Fever, Zika, and Chikungunya Virus Infections in Africa. *Pathogens*, 10, 1324.
- AGUILAR JOSE, C., PÉREZ-BREÑA MARÍA, P., GARCÍA MARÍA, L., CRUZ, N., ERDMAN DEAN, D. & ECHEVARRÍA JUAN, E. 2000. Detection and Identification of Human Parainfluenza Viruses 1, 2, 3, and 4 in Clinical Samples of Pediatric Patients by Multiplex Reverse Transcription-PCR. *Journal of Clinical Microbiology*, 38, 1191-1195.
- ALBERT, E., TORRES, I., BUENO, F., HUNTLEY, D., MOLLA, E., FERNÁNDEZ-FUENTES, M. Á., MARTÍNEZ, M., POUJOIS, S., FORQUÉ, L., VALDIVIA, A., SOLANO DE LA ASUNCIÓN, C., FERRER, J., COLOMINA, J. & NAVARRO, D. 2021. Field evaluation of a rapid antigen test (Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device) for COVID-19 diagnosis in primary healthcare centres. *Clinical Microbiology and Infection*, 27, 472.e7-472.e10.
- ALBUQUERQUE, M. C. M., ROCHA, L. N., BENATI, F. J., SOARES, C. C., MARANHÃO, A. G., RAMÍREZ, M. L., ERDMAN, D. & SANTOS, N. 2007. Human Bocavirus Infection in Children with Gastroenteritis, Brazil. *Emerging Infectious Disease journal*, 13, 1756.
- ALCAMO, A. M., WOLF, M. S., ALESSI, L. J., CHONG, H. J., GREEN, M., WILLIAMS, J. V. & SIMON, D. W. 2020. Successful Use of Cidofovir in an Immunocompetent Child With Severe Adenoviral Sepsis. *Pediatrics*, 145, e20191632.
- ALDOUS, M. B., WEST, S., KIMARO, D. N., WANG, S.-P., GRAYSTON, J. T. & KUO, C.-C. 1996. Chlamydia Pneumoniae (TWAR) Infection in Tanzanian Children. *Tropical Doctor*, 26, 18-19.
- ALEXIOU-DANIEL, S., STYLIANAKIS, A., PAPOUTSI, A., ZORBAS, I., PAPA, A., LAMBROPOULOS, A. F. & ANTONIADIS, A. 1998. Application of polymerase chain reaction for detection of Legionella pneumophila in serum samples. *Clinical Microbiology and Infection*, 4, 144-148.
- ALLANDER, T., TAMMI MARTTI, T., ERIKSSON, M., BJERKNER, A., TIVELJUNG-LINDELL, A. & ANDERSSON, B. 2005. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102, 12891-12896.
- ANDEWEG, A. C., BESTEBROER, T. M., HUYBREGHS, M., KIMMAN, T. G. & JONG, J. C. D. 1999. Improved Detection of Rhinoviruses in Clinical Samples by Using a Newly Developed Nested Reverse Transcription-PCR Assay. *Journal of Clinical Microbiology*, 37, 524-530.
- ANGELIN, M., SJÖLIN, J., KAHN, F., LJUNGHILL HEDBERG, A., ROSDAHL, A., SKORUP, P., WERNER, S., WOXENIUS, S. & ASKLING, H. H. 2023. Qdenga® - A promising dengue fever vaccine; can it be recommended to non-immune travelers? *Travel Med Infect Dis*, 54, 102598.
- ARNOLD, R. D. 1852. On the Dengue or Break-Bone Fever, as It Appeared at Savannah in the Summer and Autumn of 1850. *Edinb Med Surg J*, 78, 304-319.
- ARTHUR, J. L., HIGGINS, G. D., DAVIDSON, G. P., GIVNEY, R. C. & RATCLIFF, R. M. 2009. A Novel Bocavirus Associated with Acute Gastroenteritis in Australian Children. *PLoS Pathogens*, 5, e1000391.
- ASHLEY, E. A., PYAE PHYO, A. & WOODROW, C. J. 2018. Malaria. *The Lancet*, 391, 1608-1621.
- ASUA, V., MUGENYI, L., ROSENTHAL, P. J., NSOBYA, S. L., NANKABIRWA, J. I., WALAKIRA, A., KAMYA, M. R., TUKWASIBWE, S. & CONRAD, M. 2017. Plasmodium Species Infecting Children Presenting with Malaria in Uganda. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 97, 753-757.

- BAILLIE, V. L., OLWAGEN, C. P. & MADHI, S. A. 2018. Review on Clinical and Molecular Epidemiology of Human Rhinovirus–Associated Lower Respiratory Tract Infections in African and Southeast Asian Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 37, e185-e194.
- BAKARI, C., JONES, S., SUBRAMANIAM, G., MANDARA, C. I., CHIDUO, M. G., RUMISHA, S., CHACKY, F., MOLTENI, F., MANDIKE, R., MKUDE, S., NJAU, R., HERMAN, C., NACE, D. P., MOHAMED, A., UDHAYAKUMAR, V., KIBET, C. K., NYANJOM, S. G., ROGIER, E. & ISHENGOMA, D. S. 2020. Community-based surveys for Plasmodium falciparum pfhpr2 and pfhpr3 gene deletions in selected regions of mainland Tanzania. *Malaria Journal*, 19.
- BAPTISTA, V., COSTA, M. S., CALÇADA, C., SILVA, M., GIL, J. P., VEIGA, M. I. & CATARINO, S. O. 2021. The Future in Sensing Technologies for Malaria Surveillance: A Review of Hemozoin-Based Diagnosis. *ACS Sensors*, 6, 3898-3911.
- BARRETT, C. E., KOYAMA, A. K., ALVAREZ, P., CHOW, W., LUNDEEN, E. A., PERRINE, C. G., PAVKOV, M. E., ROLKA, D. B., WILTZ, J. L., BULL-OTTERSON, L., GRAY, S., BOEHMER, T. K., GUNDLAPALLI, A. V., SIEGEL, D. A., KOMPANIYETS, L., GOODMAN, A. B., MAHON, B. E., TAUXE, R. V., REMLEY, K. & SAYDAH, S. 2022. Risk for Newly Diagnosed Diabetes >30 Days After SARS-CoV-2 Infection Among Persons Aged <18 Years — United States, March 1, 2020–June 28, 2021. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 71, 59-65.
- BAUM, S. G. 2020. Respiratory Syncytial Virus: Another Serious Respiratory Infection. *Clinical Infectious Diseases*, 73, e164-e165.
- BEIßNER, M., LÖSCHER, T. & BRETZEL, G. 2020. Krank nach dem Tropenaufenthalt: Das kann auch Denguefieber sein. *MMW - Fortschritte der Medizin*, 162, 54-59.
- BENELLI, G. & BEIER, J. C. 2017. Current vector control challenges in the fight against malaria. *Acta Tropica*, 174, 91-96.
- BENITEZ, A. J., THURMAN, K. A., DIAZ, M. H., CONKLIN, L., KENDIG, N. E. & WINCHELL, J. M. 2012. Comparison of Real-Time PCR and a Microimmunofluorescence Serological Assay for Detection of Chlamydomonas pneumoniae Infection in an Outbreak Investigation. *Journal of Clinical Microbiology*, 50, 151-153.
- BENNETT, A., BISANZIO, D., YUKICH, J. O., MAPPIN, B., FERGUS, C. A., LYNCH, M., CIBULSKIS, R. E., BHATT, S., WEISS, D. J., CAMERON, E., GETHING, P. W. & EISELE, T. P. 2017. Population coverage of artemisinin-based combination treatment in children younger than 5 years with fever and Plasmodium falciparum infection in Africa, 2003–2015: a modelling study using data from national surveys. *The Lancet Global Health*, 5, e418-e427.
- BERHANE, A., ANDERSON, K., MIHRETEAB, S., GRETTY, K., ROGIER, E., MOHAMED, S., HAGOS, F., EMBAYE, G., CHINORUMBA, A., ZEHAIE, A., DOWD, S., WATERS, N. C., GATTON, M. L., UDHAYAKUMAR, V., CHENG, Q. & CUNNINGHAM, J. 2018. Major Threat to Malaria Control Programs by Plasmodium falciparum Lacking Histidine-Rich Protein 2, Eritrea. *Emerging Infectious Diseases*, 24, 462-470.
- BHATT, S., GETHING, P. W., BRADY, O. J., MESSINA, J. P., FARLOW, A. W., MOYES, C. L., DRAKE, J. M., BROWNSTEIN, J. S., HOEN, A. G., SANKOH, O., MYERS, M. F., GEORGE, D. B., JAENISCH, T., WINT, G. R. W., SIMMONS, C. P., SCOTT, T. W., FARRAR, J. J. & HAY, S. I. 2013. The global distribution and burden of dengue. *Nature*, 496, 504-507.
- BIZZINTINO, J., LEE, W. M., LAING, I. A., VANG, F., PAPPAS, T., ZHANG, G., MARTIN, A. C., KHOO, S. K., COX, D. W., GEELHOED, G. C., MCMINN, P. C., GOLDBLATT, J., GERN, J. E. & LE SOUEF, P. N. 2011. Association between human rhinovirus C and severity of acute asthma in children. *European Respiratory Journal*, 37, 1037-1042.
- BORDET, J. & GENGOU, O. 1906. Le microbe de la coqueluche. *Ann Inst Pasteur*, 20, 48–68.
- BRADY, O. J., GETHING, P. W., BHATT, S., MESSINA, J. P., BROWNSTEIN, J. S., HOEN, A. G., MOYES, C. L., FARLOW, A. W., SCOTT, T. W. & HAY, S. I. 2012. Refining the

- Global Spatial Limits of Dengue Virus Transmission by Evidence-Based Consensus. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 6, e1760.
- BRANCHE, A. & FALSEY, A. 2016. Parainfluenza Virus Infection. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 37, 538-554.
- BREIMAN, R. F., COSMAS, L., NJENGA, M. K., WILLIAMSON, J., MOTT, J. A., KATZ, M. A., ERDMAN, D. D., SCHNEIDER, E., OBERSTE, M. S., NEATHERLIN, J. C., NJUGUNA, H., ONDARI, D. M., ODERO, K., OKOTH, G. O., OLACK, B., WAMOLA, N., MONTGOMERY, J. M., FIELDS, B. S. & FEIKIN, D. R. 2015. Severe acute respiratory infection in children in a densely populated urban slum in Kenya, 2007–2011. *BMC Infectious Diseases*, 15, 95.
- BRIGADOI, G., GASTALDI, A., MOI, M., BARBIERI, E., ROSSIN, S., BIFFI, A., CANTARUTTI, A., GIAQUINTO, C., DA DALT, L. & DONÀ, D. 2022. Point-of-Care and Rapid Tests for the Etiological Diagnosis of Respiratory Tract Infections in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics*, 11, 1192.
- BUBSHAIT, D. K., ALBUALI, W. H., YOUSEF, A. A., OBEID, O. E., ALKHARSAH, K. R., HASSAN, M. I., VATTE, C., ALZAHIRANI, A. J. & BUKHARI, H. 2015. Clinical description of human bocavirus viremia in children with LRTI, Eastern Province, Saudi Arabia. *Annals of thoracic medicine*, 10, 146-149.
- BUGEMBE, D. L., PHAN, M. V. T., SSEWANYANA, I., SEMANDA, P., NANSUMBA, H., DHAALA, B., NABADDA, S., O'TOOLE, Á. N., RAMBAUT, A., KALEEBU, P. & COTTEN, M. 2021. Emergence and spread of a SARS-CoV-2 lineage A variant (A.23.1) with altered spike protein in Uganda. *Nature Microbiology*, 6, 1094-1101.
- CAI, L., HU, X., LIU, S., WANG, L., LU, H., TU, H., HUANG, X. & TONG, Y. 2022. The research progress of Chikungunya fever. *Front Public Health*, 10, 1095549.
- CALDERON-RUIZ, P., HAIST, G., MASCUS, A., HOLGUIN-ROCHA, A. F., KOLIOPOULOS, P., DANIEL, T., VELEZ, G., LONDONO-RENTERIA, B., GRÖNDAHL, B., TOBON-CASTANO, A. & GEHRING, S. 2023. Multiplex Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction Combined with a Microwell Hybridization Assay Screening for Arbovirus and Parasitic Infections in Febrile Patients Living in Endemic Regions of Colombia. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 8, 466.
- CDC 2019. *Dengue Virus Antigen Detection* [Online]. Available: <https://www.cdc.gov/dengue/healthcare-providers/testing/antigen-detection.html#print> [Accessed 19.08.2023].
- CDC 2021. *Malaria's Impact Worldwide* [Online]. Available: https://www.cdc.gov/malaria/malaria_worldwide/impact.html [Accessed 15.03.2022].
- CHANCEY, C., GRINEV, A., VOLKOVA, E. & RIOS, M. 2015. The Global Ecology and Epidemiology of West Nile Virus. *BioMed Research International*, 2015, 1-20.
- CHANG, H.-Y., CHANG, L.-Y., SHAO, P.-L., LEE, P.-I., CHEN, J.-M., LEE, C.-Y., LU, C.-Y. & HUANG, L.-M. 2014. Comparison of real-time polymerase chain reaction and serological tests for the confirmation of Mycoplasma pneumoniae infection in children with clinical diagnosis of atypical pneumonia. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 47, 137-144.
- CHANOCK, R. M. 1956. ASSOCIATION OF A NEW TYPE OF CYTOPATHOGENIC MYXOVIRUS WITH INFANTILE CROUP. *Journal of Experimental Medicine*, 104, 555-576.
- CHANOCK, R. M., HAYFLICK, L. & BARILE, M. F. 1962. GROWTH ON ARTIFICIAL MEDIUM OF AN AGENT ASSOCIATED WITH ATYPICAL PNEUMONIA AND ITS IDENTIFICATION AS A PPLO. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 48, 41-49.
- CHERRY, J., DEMMLER-HARRISON, G. J., KAPLAN, S. L., STEINBACH, W. J. & HOTEZ, P. J. 2019a. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, Elsevier.
- CHERRY, J. D., HARRISON, G. J., KAPLAN, S. L., STEINBACH, W. J. & HOTEZ, P. J. 2019b. *Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases*. Eighth edition ed. Philadelphia, PA: Elsevier.

- CHERRY, J. D., HARRISON, G. J., KAPLAN, S. L., STEINBACH, W. J. & HOTEZ, P. J. 2019c. Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases. Eighth edition ed. Philadelphia, PA: Elsevier.
- CHERRY, J. D., HARRISON, G. J., KAPLAN, S. L., STEINBACH, W. J. & HOTEZ, P. J. 2019d. Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases. Eighth edition ed. Philadelphia, PA: Elsevier.
- CHERRY, J. D., HARRISON, G. J., KAPLAN, S. L., STEINBACH, W. J. & HOTEZ, P. J. 2019e. Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases. Eighth edition ed. Philadelphia, PA: Elsevier.
- CHERRY, J. D., HARRISON, G. J., KAPLAN, S. L., STEINBACH, W. J. & HOTEZ, P. J. 2019f. Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases. Eighth edition ed. Philadelphia, PA: Elsevier.
- CHERRY, J. D. H. G. J. K. S. L. S. W. J. H. P. J. 2019. *Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases*, Elsevier.
- CHEW, F. T., DORAISINGHAM, S., LING, A. E., KUMARASINGHE, G. & LEE, B. W. 1998. Seasonal trends of viral respiratory tract infections in the tropics. *Epidemiology and Infection*, 121, 121-128.
- CHIEN, L.-J., LIAO, T.-L., SHU, P.-Y., HUANG, J.-H., GUBLER, D. J. & CHANG, G.-J. J. 2006. Development of Real-Time Reverse Transcriptase PCR Assays To Detect and Serotype Dengue Viruses. *Journal of Clinical Microbiology*, 44, 1295-1304.
- CHOI, J. Y. & SMITH, D. M. 2021. SARS-CoV-2 Variants of Concern. *Yonsei Medical Journal*, 62, 961.
- CHOW, C. B. 2004. Post-SARS infection control in the hospital and clinic. *Paediatric Respiratory Reviews*, 5, 289-295.
- CHRISTENSEN, A., KESTI, O., ELENIOUS, V., ESKOLA, A. L., DØLLNER, H., ALTUNBULAKLI, C., AKDIS, C. A., SÖDERLUND-VENERMO, M. & JARTTI, T. 2019. Human bocaviruses and paediatric infections. *Lancet Child Adolesc Health*, 3, 418-426.
- CLAAS, E. C. J., SPRENGER, M. J. W., KLETERA, G. E. M., BEEK, R. V., QUINT, W. G. V. & MASURELA, N. 1992. Type-specific identification of influenza viruses A, B and C by the polymerase chain reaction. *Journal of Virological Methods*, 39, 1-13.
- COLLINS, K. A., SNAITH, R., COTTINGHAM, M. G., GILBERT, S. C. & HILL, A. V. S. 2017. Enhancing protective immunity to malaria with a highly immunogenic virus-like particle vaccine. *Scientific Reports*, 7, 46621.
- COMMONS, R. J., SIMPSON, J. A., THRIEMER, K., HOSSAIN, M. S., DOUGLAS, N. M., HUMPHREYS, G. S., SIBLEY, C. H., GUERIN, P. J. & PRICE, R. N. 2019. Risk of Plasmodium vivax parasitaemia after Plasmodium falciparum infection: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 19, 91-101.
- CORMAN, V. M., ECKERLE, I., BLEICKER, T., ZAKI, A., LANDT, O., ESCHBACH-BLUDAU, M., VAN BOHEEMEN, S., GOPAL, R., BALLHAUSE, M., BESTEBROER, T. M., MUTH, D., MÜLLER, M. A., DREXLER, J. F., ZAMBON, M., OSTERHAUS, A. D., FOUCHIER, R. M. & DROSTEN, C. 2012. Detection of a novel human coronavirus by real-time reverse-transcription polymerase chain reaction. *Eurosurveillance*, 17.
- CUNNINGHAM, J., JONES, S., GATTON, M. L., BARNWELL, J. W., CHENG, Q., CHIODINI, P. L., GLENN, J., INCARDONA, S., KOSACK, C., LUCHAVEZ, J., MENARD, D., NHEM, S., OYIBO, W., REES-CHANNER, R. R., GONZALEZ, I. & BELL, D. 2019. A review of the WHO malaria rapid diagnostic test product testing programme (2008–2018): performance, procurement and policy. *Malaria Journal*, 18.
- DANIEL, T. W. 2019. *Etablierung einer Multiplex-PCR zur Diagnostik von arboviralen Infektionen und Malaria*. Doctoral Thesis, Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Unveröffentlicht.
- DATOO, M. S., NATAMA, H. M., SOMÉ, A., BELLAMY, D., TRAORÉ, O., ROUAMBA, T., TAHITA, M. C., IDO, N. F. A., YAMEOGO, P., VALIA, D., MILLOGO, A., OUEDRAOGO, F., SOMA, R., SAWADOGO, S., SORGHO, F., DERRA, K.,

- ROUAMBA, E., RAMOS-LOPEZ, F., CAIRNS, M., PROVSTGAARD-MORYS, S., ABOAGYE, J., LAWRIE, A., ROBERTS, R., VALÉA, I., SORGHO, H., WILLIAMS, N., GLENN, G., FRIES, L., REIMER, J., EWER, K. J., SHALIGRAM, U., HILL, A. V. S. & TINTO, H. 2022. Efficacy and immunogenicity of R21/Matrix-M vaccine against clinical malaria after 2 years' follow-up in children in Burkina Faso: a phase 1/2b randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*, 22, 1728-1736.
- DE GROOT, R. J., BAKER, S. C., BARIC, R. S., BROWN, C. S., DROSTEN, C., ENJUANES, L., FOUCHIER, R. A. M., GALIANO, M., GORBALENYA, A. E., MEMISH, Z. A., PERLMAN, S., POON, L. L. M., SNIJDER, E. J., STEPHENS, G. M., WOO, P. C. Y., ZAKI, A. M., ZAMBON, M. & ZIEBUHR, J. 2013. Commentary: Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): Announcement of the Coronavirus Study Group. *Journal of Virology*, 87, 7790-7792.
- DE, R., ZHANG, K. X., WANG, F., ZHOU, Y. T., SUN, Y., CHEN, D. M., ZHU, R. N., GUO, Q., LIU, S., QU, D., QIAN, Y. & ZHAO, L. Q. 2022. Human bocavirus 1 is a genuine pathogen for acute respiratory tract infection in pediatric patients determined by nucleic acid, antigen, and serology tests. *Front Microbiol*, 13, 932858.
- DEE, K., GOLDFARB, D. M., HANEY, J., AMAT, J. A. R., HERDER, V., STEWART, M., SZEMIEL, A. M., BAGUELIN, M. & MURCIA, P. R. 2021. Human Rhinovirus Infection Blocks Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Replication Within the Respiratory Epithelium: Implications for COVID-19 Epidemiology. *The Journal of Infectious Diseases*, 224, 31-38.
- DEFILIPPIS, V. R. 2019. Chikungunya Virus Vaccines: Platforms, Progress, and Challenges. Springer Berlin Heidelberg.
- DICK, G. W. A. 1953. Paper: Epidemiological notes on some viruses isolated in Uganda (Yellow fever, Rift Valley fever, Bwamba fever, West Nile, Mengo, Semliki forest, Bunyamwera, Ntaya, Uganda S and Zika viruses). *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 47, 13-48.
- DICK, G. W. A., KITCHEN, S. F. & HADDOW, A. J. 1952. Zika Virus (I). Isolations and serological specificity. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 46, 509-520.
- DOUAM, F. & PLOSS, A. 2018. Yellow Fever Virus: Knowledge Gaps Impeding the Fight Against an Old Foe. *Trends in Microbiology*, 26, 913-928.
- DROSTEN, C., GÜNTHER, S., PREISER, W., VAN DER WERF, S., BRODT, H.-R., BECKER, S., RABENAU, H., PANNING, M., KOLESNIKOVA, L., FOUCHIER, R. A. M., BERGER, A., BURGUIÈRE, A.-M., CINATL, J., EICKMANN, M., ESCRIOU, N., GRYWNA, K., KRAMME, S., MANUGUERRA, J.-C., MÜLLER, S., RICKERTS, V., STÜRMER, M., VIETH, S., KLENK, H.-D., OSTERHAUS, A. D. M. E., SCHMITZ, H. & DOERR, H. W. 2003. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 348, 1967-1976.
- DRYSDALE, S. B., CATHIE, K., FLAMEIN, F., KNUF, M., COLLINS, A. M., HILL, H. C., KAISER, F., COHEN, R., PINQUIER, D., FELTER, C. T., VASSILOUTHIS, N. C., JIN, J., BANGERT, M., MARI, K., NTEENE, R., WAGUE, S., ROBERTS, M., TISSIÈRES, P., ROYAL, S. & FAUST, S. N. 2023. Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants. *New England Journal of Medicine*, 389, 2425-2435.
- DU, R., CUI, Q. & RONG, L. 2021. Flu Universal Vaccines: New Tricks on an Old Virus. *Virologica Sinica*, 36, 13-24.
- EATON, M. D., MEIKLEJOHN, G. & VAN HERICK, W. 1944. STUDIES ON THE ETIOLOGY OF PRIMARY ATYPICAL PNEUMONIA. *Journal of Experimental Medicine*, 79, 649-668.
- ECDC. 2024a. *Autochthonous vectorial transmission of dengue virus in mainland EU/EEA, 2010-present* [Online]. Available: <https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/dengue/surveillance-and-disease-data/autochthonous-transmission-dengue-virus-eueea> [Accessed 14.08.2024].

- ECDC. 2024b. *Mosquito maps* [Online]. Available: <https://ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/surveillance-and-disease-data/mosquito-maps> [Accessed 14.08.2024].
- ECHEVARRÍA, J. E., ERDMAN, D. D., SWIERKOSZ, E. M., HOLLOWAY, B. P. & ANDERSON, L. J. 1998. Simultaneous Detection and Identification of Human Parainfluenza Viruses 1, 2, and 3 from Clinical Samples by Multiplex PCR. *Journal of Clinical Microbiology*, 36, 1388-1391.
- ECKERT, T. M. F. 2019. *Bedeutung respiratorischer Infektionen bei Malaria-ähnlichen Erkrankungen in Tansania*. Doctoral Thesis, Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Unveröffentlicht.
- EDWARDS, K. M. & DECKER, M. D. 2018. 44 - Pertussis Vaccines. In: PLOTKIN, S. A., ORENSTEIN, W. A., OFFIT, P. A. & EDWARDS, K. M. (eds.) *Plotkin's Vaccines (Seventh Edition)*. Elsevier.
- ELDERING, G. & KENDRICK, P. 1938. BACILLUS PARA-PERTUSSIS: A SPECIES RESEMBLING BOTH BACILLUS PERTUSSIS AND BACILLUS BRONCHISEPTICUS BUT IDENTICAL WITH NEITHER. *Journal of Bacteriology*, 35, 561-572.
- ELFVING, K., SHAKELY, D., ANDERSSON, M., BALTZELL, K., MSELLEM, M. I., BJÖRKMAN, A., MÅRTENSSON, A., PETZOLD, M., TROLLFORS, B. & LINDH, M. 2018. Pathogen Clearance and New Respiratory Tract Infections Among Febrile Children in Zanzibar Investigated With Multitargeting Real-Time Polymerase Chain Reaction on Paired Nasopharyngeal Swab Samples. *Pediatr Infect Dis J*, 37, 643-648.
- EMA 2022. Qdenga - European public assessment report
- ENGLUND, J. A., ANDERSON, E. L., REED, G. F., DECKER, M. D., EDWARDS, K. M., PICHICHERO, M. E., STEINHOFF, M. C., RENNELS, M. B., DEFOREST, A. & MEADE, B. D. 1995. The effect of maternal antibody on the serologic response and the incidence of adverse reactions after primary immunization with acellular and whole-cell pertussis vaccines combined with diphtheria and tetanus toxoids. *Pediatrics*, 96, 580-4.
- ENSERINK, M. 2013. SARS: Chronology of the Epidemic. *Science*, 339, 1266-1271.
- ESNEAU, C., DUFF, A. C. & BARTLETT, N. W. 2022. Understanding Rhinovirus Circulation and Impact on Illness. *Viruses*, 14, 141.
- ESPOSITO, S., DALENO, C., BAGGI, E., CIARMOLI, E., LAVIZZARI, A., PIERRO, M., SEMINO, M., GROppo, M., SCALA, A., TERRANOVA, L., GALEONE, C. & PRINCIPI, N. 2012. Circulation of different rhinovirus groups among children with lower respiratory tract infection in Kiremba, Burundi. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 31, 3251-3256.
- EVERETT, K. D. E., BUSH, R. M. & ANDERSEN, A. A. 1999. Emended description of the order Chlamydiales, proposal of Parachlamydiaceae fam. nov. and Simkaniaceae fam. nov., each containing one monotypic genus, revised taxonomy of the family Chlamydiaceae, including a new genus and five new species, and standards. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 49, 415-440.
- FAN, J. & HENRICKSON, K. J. 1996. Rapid diagnosis of human parainfluenza virus type 1 infection by quantitative reverse transcription-PCR-enzyme hybridization assay. *Journal of Clinical Microbiology*, 34, 1914-1917.
- FANÇONY, C., GAMBOA, D., SEBASTIÃO, Y., HALLETT, R., SUTHERLAND, C., SOUSA-FIGUEIREDO, J. C. & NERY, S. V. 2012. Various pfcr1 and pfmdr1 Genotypes of Plasmodium falciparum Cocirculate with P. malariae, P. ovale spp., and P. vivax in Northern Angola. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56, 5271-5277.
- FENG, D., DE VLAS, S. J., FANG, L.-Q., HAN, X.-N., ZHAO, W.-J., SHENG, S., YANG, H., JIA, Z.-W., RICHARDUS, J. H. & CAO, W.-C. 2009. The SARS epidemic in mainland China: bringing together all epidemiological data. *Tropical Medicine & International Health*, 14, 4-13.
- FERNANDES-MONTEIRO, A. G., TRINDADE, G. F., YAMAMURA, A. M., MOREIRA, O. C., DE PAULA, V. S., DUARTE, A. C. M., BRITTO, C. & LIMA, S. M. B. 2015. New approaches for the standardization and validation of a real-time qPCR assay using

- TaqMan probes for quantification of yellow fever virus on clinical samples with high quality parameters. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 11, 1865-1871.
- FLEMING, S., THOMPSON, M., STEVENS, R., HENEGHAN, C., PLÜDDEMANN, A., MACONOCHIE, I., TARASSENKO, L. & MANT, D. 2011. Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: a systematic review of observational studies. *Lancet*, 377, 1011-8.
- FRASER, D. W., TSAI, T. R., ORENSTEIN, W., PARKIN, W. E., BEECHAM, H. J., SHARRAR, R. G., HARRIS, J., MALLISON, G. F., MARTIN, S. M., MCDADE, J. E., SHEPARD, C. C. & BRACHMAN, P. S. 1977. Legionnaires' Disease. *New England Journal of Medicine*, 297, 1189-1197.
- FRISCHKNECHT, F. & MATUSCHEWSKI, K. 2017. Plasmodium Sporozoite Biology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 7, a025478.
- FUJI, N., SUZUKI, A., LUPISAN, S., SOMBRERO, L., GALANG, H., KAMIGAKI, T., TAMAKI, R., SAITO, M., ANICETO, R., OLVEDA, R. & OSHITANI, H. 2011. Detection of Human Rhinovirus C Viral Genome in Blood among Children with Severe Respiratory Infections in the Philippines. *PLoS ONE*, 6, e27247.
- GAMBOA, D., HO, M.-F., BENDEZU, J., TORRES, K., CHIODINI, P. L., BARNWELL, J. W., INCARDONA, S., PERKINS, M., BELL, D., MCCARTHY, J. & CHENG, Q. 2010. A Large Proportion of *P. falciparum* Isolates in the Amazon Region of Peru Lack pfrp2 and pfrp3: Implications for Malaria Rapid Diagnostic Tests. *PLoS ONE*, 5, e8091.
- GARRIDO-CARDENAS, J. A., GONZÁLEZ-CERÓN, L., MANZANO-AGUGLIARO, F. & MESA-VALLE, C. 2019. Plasmodium genomics: an approach for learning about and ending human malaria. *Parasitology Research*, 118, 1-27.
- GAYDOS, C. A., QUINN, T. C. & EIDEN, J. J. 1992. Identification of Chlamydia pneumoniae by DNA amplification of the 16S rRNA gene. *Journal of Clinical Microbiology*, 30, 796-800.
- GORBALENYA, A. E., BAKER, S. C., BARIC, R. S., DE GROOT, R. J., DROSTEN, C., GULYAEVA, A. A., HAAGMANS, B. L., LAUBER, C., LEONTOVICH, A. M., NEUMAN, B. W., PENZAR, D., PERLMAN, S., POON, L. L. M., SAMBORSKIY, D. V., SIDOROV, I. A., SOLA, I. & ZIEBUHR, J. 2020. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, 5, 536-544.
- GRAYSTON, J. T., CAMPBELL, L. A., KUO, C. C., MORDHORST, C. H., SAIKKU, P., THOM, D. H. & WANG, S. P. 1990. A new respiratory tract pathogen: Chlamydia pneumoniae strain TWAR. *J Infect Dis*, 161, 618-25.
- GRAYSTON, J. T., KUO, C.-C., WANG, S.-P. & ALTMAN, J. 1986. A New Chlamydia psittaci Strain, TWAR, Isolated in Acute Respiratory Tract Infections. *New England Journal of Medicine*, 315, 161-168.
- GREENWOOD, B., MARSH, K. & SNOW, R. 1991. Why do some African children develop severe malaria? *Parasitology Today*, 7, 277-281.
- GRIGNARD, L., NOLDER, D., SEPULVEDA, N., BERHANE, A., MIHRETEAB, S., KAAYA, R., PHELAN, J., MOSER, K., VAN SCHALKWYK, D. A., CAMPINO, S., PARR, J. B., JULIANO, J. J., CHIODINI, P., CUNNINGHAM, J., SUTHERLAND, C. J., DRAKELEY, C. & BESHIR, K. B. 2020. A novel multiplex qPCR assay for detection of Plasmodium falciparum with histidine-rich protein 2 and 3 (pfrp2 and pfrp3) deletions in polyclonal infections. *EBioMedicine*, 55, 102757.
- GRÖNDAHL, B., PUPPE, W., HOPPE, A., KÜHNE, I., WEIGL, J. A. I. & SCHMITT, H.-J. 1999. Rapid Identification of Nine Microorganisms Causing Acute Respiratory Tract Infections by Single-Tube Multiplex Reverse Transcription-PCR: Feasibility Study. *Journal of Clinical Microbiology*, 37, 1-7.
- GUIROU, E. A., SCHINDLER, T., HOSCH, S., DONFACK, O. T., YOBOUE, C. A., KRÄHENBÜHL, S., DEAL, A., COSI, G., GONDWE, L., MWANGOKA, G., MASUKI, H., SALIM, N., MPINA, M., SAID, J., ABDULLA, S., HOFFMAN, S. L., NLAVO, B. M., MAAS, C., FALLA, C. C., PHIRI, W. P., GARCIA, G. A., TANNER, M. &

- DAUBENBERGER, C. 2020. Molecular malaria surveillance using a novel protocol for extraction and analysis of nucleic acids retained on used rapid diagnostic tests. *Scientific Reports*, 10.
- HAIST, G. 2023. *Funktionsprüfung einer m-RT-PCR-ELISA zur Detektion arboviraler und parasitärer Infektionen, insbesondere Dengue-Virus und Malaria, anhand von Patientenproben aus ländlichen Regionen Kolumbiens*. Doctoral Thesis, Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Unveröffentlicht.
- HALSTEAD, S. B., LAN, N. T., MYINT, T. T., SHWE, T. N., NISALAK, A., KALYANAROOJ, S., NIMMANNITYA, S., SOEGIJANTO, S., VAUGHN, D. W. & ENDY, T. P. 2002. Dengue Hemorrhagic Fever in Infants: Research Opportunities Ignored. *Emerging Infectious Diseases*, 8, 1474-1479.
- HAMMITT, L. L., KAZUNGU, S., MORPETH, S. C., GIBSON, D. G., MVERA, B., BRENT, A. J., MWARUMBA, S., ONYANGO, C. O., BETT, A., AKECH, D. O., MURDOCH, D. R., NOKES, D. J. & SCOTT, J. A. G. 2012. A Preliminary Study of Pneumonia Etiology Among Hospitalized Children in Kenya. *Clinical Infectious Diseases*, 54, S190-S199.
- HAMRE, D. & PROCKNOW, J. J. 1966. A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proc Soc Exp Biol Med*, 121, 190-3.
- HASÖKSÜZ, M., KILIÇ, S. & SARAÇ, F. 2020. Coronaviruses and SARS-COV-2. *TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES*, 50, 549-556.
- HENEIN, S., SWANSTROM, J., BYERS, A. M., MOSER, J. M., SHAIK, S. F., BONAPARTE, M., JACKSON, N., GUY, B., BARIC, R. & DE SILVA, A. M. 2016. Dissecting antibodies induced by a chimeric yellow fever-dengue, live-attenuated, tetravalent dengue vaccine (CYD-TDV) in naïve and dengue exposed individuals. *Journal of Infectious Diseases*, jiw576.
- HEROLD, G. 2022. *Innere Medizin 2022*, De Gruyter.
- HEROLD, G. 2023. *Innere Medizin 2023*, Berlin, Boston, De Gruyter.
- HIERHOLZER, J. C. 1992. Adenoviruses in the immunocompromised host. *Clinical Microbiology Reviews*, 5, 262-274.
- HO, A. 2014. Viral pneumonia in adults and older children in sub-Saharan Africa — epidemiology, aetiology, diagnosis and management. *Pneumonia*, 5, 18-29.
- HOSCH, S., YOBOUE, C. A., DONFACK, O. T., GUIROU, E. A., DANGY, J.-P., MPINA, M., NYAKURUNGU, E., BLÖCHLIGER, K., GUERRA, C. A., PHIRI, W. P., AYEKABA, M. O. O., GARCÍA, G. A., TANNER, M., DAUBENBERGER, C. & SCHINDLER, T. 2022. Analysis of nucleic acids extracted from rapid diagnostic tests reveals a significant proportion of false positive test results associated with recent malaria treatment. *Malaria Journal*, 21.
- HOWES, R. E., PATIL, A. P., PIEL, F. B., NYANGIRI, O. A., KABARIA, C. W., GETHING, P. W., ZIMMERMAN, P. A., BARNADAS, C., BEALL, C. M., GEBREMEDHIN, A., MÉNARD, D., WILLIAMS, T. N., WEATHERALL, D. J. & HAY, S. I. 2011. The global distribution of the Duffy blood group. *Nature Communications*, 2, 266.
- HSIEH, S.-C., KUO, Y.-T., CHERN, M.-S., CHEN, C.-Y., CHAN, W. P. & YU, C. 2007. Mycoplasma pneumoniae: Clinical and radiographic features in 39 children. *Pediatrics International*, 49, 363-367.
- HUANG, L., GAO, X. & CHEN, M. 2014. Early treatment with corticosteroids in patients with Mycoplasma pneumoniae pneumonia: a randomized clinical trial. *J Trop Pediatr*, 60, 338-42.
- HUTH, P. F. B., ADDO, M., DANIEL, T., GROENDAHL, B., HOKORORO, A., KOLIOPOULOS, P., MSHANA, S., PRETSCH, L., SCHMIDT, C., ZUECHNER, A., GEHRING, S. & KAYANGE, N. 2021. Extensive Antibiotic and Antimalarial Prescription Rate among Children with Acute Febrile Diseases in the Lake Victoria Region, Tanzania. *Journal of Tropical Pediatrics*, 67.
- HYDE, T. B., GILBERT, M., SCHWARTZ, S. B., ZELL, E. R., WATT, J. P., THACKER, W. L., TALKINGTON, D. F. & BESSER, R. E. 2001. Azithromycin Prophylaxis during a

- Hospital Outbreak of *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia. *The Journal of Infectious Diseases*, 183, 907-912.
- IANNETTA, M., DI CARO, A., NICASTRI, E., VAIRO, F., MASANJA, H., KOBINGER, G., MIRAZIMI, A., NTOUMI, F., ZUMLA, A. & IPPOLITO, G. 2019. Viral Hemorrhagic Fevers Other than Ebola and Lassa. *Infectious Disease Clinics of North America*, 33, 977-1002.
- IBM CORP. 2020. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0. Armonk, NY.
- IGBOH, L. S., MCMORROW, M., TEMPIA, S., EMUKULE, G. O., TALLA NZUSSOUO, N., MCCARRON, M., WILLIAMS, T., WEATHERSPOON, V., MOEN, A., FAWZI, D., NJOUOM, R., NAKOUNE, E., DAUODA, C., KAVUNGA-MEMBO, H., OKEYO, M., HERAUD, J. M., MAMBULE, I. K., SOW, S. O., TIVANE, A., LAGARE, A., ADEBAYO, A., DIA, N., MMBAGA, V., MAMAN, I., LUTWAMA, J., SIMUSIKA, P., WALAZA, S., MANGTANI, P., NGUIPDOP-DJOMO, P., COHEN, C. & AZZIZ-BAUMGARTNER, E. 2021. Influenza surveillance capacity improvements in Africa during 2011-2017. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 15, 495-505.
- IKEGAMI, T. & MAKINO, S. 2011. The Pathogenesis of Rift Valley Fever. *Viruses*, 3, 493-519.
- INZIANI, M., ADUNGO, F., AWANDO, J., KIHORO, R., INOUE, S., MORITA, K., OBIMBO, E., ONYANGO, F. & MWAU, M. 2020. Seroprevalence of yellow fever, dengue, West Nile and chikungunya viruses in children in Teso South Sub-County, Western Kenya. *International Journal of Infectious Diseases*, 91, 104-110.
- JACKSON, C. B., FARZAN, M., CHEN, B. & CHOE, H. 2022. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 23, 3-20.
- JAIN, A. & CHATURVEDI, U. C. 2010. Dengue in infants: an overview. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 59, 119-130.
- JARJU, S., SENGHORE, E., BROTHERTON, H., AFFLECK, L., SAIDYKHAN, A., JALLOW, S., KRUBALLY, E., SINJANKA, E., NDENE, M. N., BAJO, F., SANYANG, M. M., SAIDY, B., BAH, A., MOHAMMED, N. I., FORREST, K., CLARKE, E., DALESSANDRO, U., SESAY, A. K., USUF, E., CERAMI, C., ROCA, A., KAMPMANN, B. & DE SILVA, T. I. 2023. Circulation of respiratory viruses during the COVID-19 pandemic in The Gambia. *Gates Open Research*, 6, 148.
- JENTES, E. S., POUWEROL, G., GERSHMAN, M. D., HILL, D. R., LEMARCHAND, J., LEWIS, R. F., STAPLES, J. E., TOMORI, O., WILDER-SMITH, A. & MONATH, T. P. 2011. The revised global yellow fever risk map and recommendations for vaccination, 2010: consensus of the Informal WHO Working Group on Geographic Risk for Yellow Fever. *The Lancet Infectious Diseases*, 11, 622-632.
- JIANG, Z., LI, S., ZHU, C., ZHOU, R. & LEUNG, P. H. M. 2021. *Mycoplasma pneumoniae* Infections: Pathogenesis and Vaccine Development. *Pathogens*, 10, 119.
- JONGBLOED, M., LEIJTE, W. T., LINSSEN, C. F. M., VAN DEN HOOGEN, B. G., VAN GORP, E. C. M. & DE KRUIF, M. D. 2021. Clinical impact of human metapneumovirus infections before and during the COVID-19 pandemic. *Infectious Diseases*, 53, 1-10.
- KAAYA, R. D., KAVISHE, R. A., TENU, F. F., MATOWO, J. J., MOSHA, F. W., DRAKELEY, C., SUTHERLAND, C. J. & BESHIR, K. B. 2022. Deletions of the *Plasmodium falciparum* histidine-rich protein 2/3 genes are common in field isolates from north-eastern Tanzania. *Scientific Reports*, 12.
- KAHN, J. S. 2006. Epidemiology of Human Metapneumovirus. *Clinical Microbiology Reviews*, 19, 546-557.
- KAMAU, E., ALEMAYEHU, S., FEGHALI, K. C., SAUNDERS, D. & OCKENHOUSE, C. F. 2013. Multiplex qPCR for Detection and Absolute Quantification of Malaria. *PLoS ONE*, 8, e71539.
- KAMPMANN, B., MADHI, S. A., MUNJAL, I., SIMÕES, E. A. F., PAHUD, B. A., LLAPUR, C., BAKER, J., PÉREZ MARC, G., RADLEY, D., SHITTU, E., GLANTERNIK, J., SNAGGS, H., BABER, J., ZACHARIAH, P., BARNABAS, S. L., FAUSETT, M., ADAM, T., PERRERAS, N., VAN HOUTEN, M. A., KANTELE, A., HUANG, L.-M., BONT, L. J., OTSUKI, T., VARGAS, S. L., GULLAM, J., TAPIERO, B., STEIN, R. T., POLACK, F.

- P., ZAR, H. J., STAERKE, N. B., DURON PADILLA, M., RICHMOND, P. C., KOURY, K., SCHNEIDER, K., KALININA, E. V., COOPER, D., JANSEN, K. U., ANDERSON, A. S., SWANSON, K. A., GRUBER, W. C. & GURTMAN, A. 2023. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *New England Journal of Medicine*, 388, 1451-1464.
- KAMUHABWA, A. & SILUMBE, R. 2013. Knowledge among drug dispensers and antimalarial drug prescribing practices in public health facilities in Dar es Salaam. *Drug, Healthcare and Patient Safety*, 181.
- KAPOOR, A., SIMMONDS, P., SLIKAS, E., LI, L., BODHIDATTA, L., SETHABUTR, O., TRIKI, H., BAHRI, O., BAMIDELE, MARYCELIN, DAVID, BESSER, J., BARTKUS, J. & DELWART, E. 2010. Human Bocaviruses Are Highly Diverse, Dispersed, Recombination Prone, and Prevalent in Enteric Infections. *The Journal of Infectious Diseases*, 201, 1633-1643.
- KAUFFMAN ELIZABETH, B., JONES SUSAN, A., DUPUIS ALAN, P., NGO KIET, A., BERNARD KRISTEN, A. & KRAMER LAURA, D. 2003. Virus Detection Protocols for West Nile Virus in Vertebrate and Mosquito Specimens. *Journal of Clinical Microbiology*, 41, 3661-3667.
- KAYANGE, N., HAU, D. K., PAIN, K., MSHANA, S. E., PECK, R., GEHRING, S., GROENDAHL, B., KOLIOPOULOS, P., REVOCATUS, B., MSAKI, E. B. & MALANDE, O. 2023. Seroprevalence of Dengue and Chikungunya Virus Infections in Children Living in Sub-Saharan Africa: Systematic Review and Meta-Analysis. *Children*, 10, 1662.
- KAYANGE, N. M., MALANDE, O. O., KOLIOPOULOS, P., GEHRING, S., GROENDAHL, B., WAJANGA, B., MSAKI, B., REVOCATUS, B. & MSHANA, S. E. 2024. Malaria and dengue fever in febrile children entering healthcare facilities in Mwanza, Tanzania. *PLOS ONE*, 19, e0309613.
- KAYINA, V., KYOBE, S., KATABAZI, F. A., KIGOZI, E., OKEE, M., ODONGKARA, B., BABIKAKO, H. M., WHALEN, C. C., JOLOBA, M. L., MUSOKE, P. M. & MUPERE, E. 2015. Pertussis Prevalence and Its Determinants among Children with Persistent Cough in Urban Uganda. *PLOS ONE*, 10, e0123240.
- KAZMI, K., WONG, W. & BITNUN, A. 2020. Adenovirus Infections in Immunocompetent Children. *Current Infectious Disease Reports*, 22.
- KELLY, M. E., MSAFIRI, F., AFFARA, M., GEHRE, F., MOREMI, N., MGHAMBA, J., MISINZO, G., THYE, T., GATEI, W., WHISTLER, T., JOACHIM, A., LEMA, N. & SANTIAGO, G. A. 2023. Molecular Characterization and Phylogenetic Analysis of Dengue Fever Viruses in Three Outbreaks in Tanzania Between 2017 and 2019. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 17, e0011289.
- KENMOE, S., BIGNA, J. J., WELL, E. A., SIMO, F. B. N., PENLAP, V. B., VABRET, A. & NJOUOM, R. 2018. Prevalence of human respiratory syncytial virus infection in people with acute respiratory tract infections in Africa: A systematic review and meta-analysis. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 12, 793-803.
- KIM, C., NYOKA, R., AHMED, J. A., WINCHELL, J. M., MITCHELL, S. L., KARIUKI NJENGA, M., AUKO, E., BURTON, W., BREIMAN, R. F. & EIDEX, R. B. 2012. Epidemiology of Respiratory Infections Caused by Atypical Bacteria in Two Kenyan Refugee Camps. *Journal of Immigrant and Minority Health*, 14, 140-145.
- KIM, K., JUNG, S., KIM, M., PARK, S., YANG, H.-J. & LEE, E. 2022. Global Trends in the Proportion of Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* Infections. *JAMA Network Open*, 5, e2220949.
- KIWANUKA, N., SANDERS, E. J., RWAGUMA, E. B., KAWAMATA, J., SSENGOOBA, F. P., NAJJEMBA, R., WERE, W. A., LAMUNU, M., BAGAMBISA, G., BURKOT, T. R., DUNSTER, L., LUTWAMA, J. J., MARTIN, D. A., CROPP, C. B., KARABATSOS, N., LANCIOTTI, R. S., TSAI, T. F. & CAMPBELL, G. L. 1999. O'Nyong-Nyong Fever in South-Central Uganda, 1996--1997: Clinical Features and Validation of a Clinical Case Definition for Surveillance Purposes. *Clinical Infectious Diseases*, 29, 1243-1250.

- KLEEMOLA, M., SAIKKU, P., VISAKORPI, R., WANG, S. P. & GRAYSTON, J. T. 1988. Epidemics of pneumonia caused by TWAR, a new Chlamydia organism, in military trainees in Finland. *J Infect Dis*, 157, 230-6.
- KLING, K., KÜLPER-SCHIEK, W., WICHMANN, O. & SCHMIDT-CHANASIT, J. 2023. Dengue, Chikungunya und Zika: Prävention exotischer Infektionskrankheiten. *Dtsch Arztebl International*, 120, A-2045.
- KLÜBER, J. 2016. *Etablierung einer Multiplex-PCR zur Detektierung von Chikungunya, West Nil und Dengue*. Master Unveröffentlichte Masterarbeit, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, Deutschland.
- KOCH, J., BERNER, R., FLASCHE, S., GÜNTHER, F., KWETKAT, A., LANGE, B., LIESE, J., MEERPOHL, J., RÖBL- MATHIEU, M., SANDMANN, F., SCHLABERG, J., SCHÖNFELD, V., TABATABAI, J., ÜBERLA, K., VYGEN-BONNET, S., WEITERMANN, B. & WIDDERS, G. 2024. Beschluss und wissenschaftliche Begründung zur Empfehlung der STIKO zur spezifischen Prophylaxe von RSV-Erkrankungen mit Nirsevimab bei Neugeborenen und Säuglingen in ihrer 1. RSV-Saison. *Epidemiologisches Bulletin*, 3--29.
- KOLIOPOULOS, P. 2020. *Design einer neun-valenten Multiplex-RT-PCR zur Erfassung moskito-übertragbarer Erreger in der Lake Victoria Region: Konservierung und Elution von Plasmodium sp. positiven Blutproben aus Filterkarten. Multiplex-RT-PCR-ELISA panel for detecting mosquito-borne pathogens: Plasmodium sp. preserved and eluted from dried blood spots on sample cards*. Doctoral Thesis, Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Unveröffentlicht.
- KOLIOPOULOS, P., KAYANGE, N., JENSEN, C., GRÖNDAHL, B., EICHMANN, J., DANIEL, T., HUTH, F., ECKERT, T., KLAMM, N., FOLLMANN, M., MEDINA-MONTAÑO, G. C., HOKORORO, A., PRETSCH, L., KLÜBER, J., SCHMIDT, C., ZÜCHNER, A., ADDO, M. M., OKAMO, B., MSHANA, S. E. & GEHRING, S. 2024. Challenges in Diagnosing and Treating Acutely Febrile Children with Suspected Malaria at Health Care Facilities in the Lake Mwanza Region of Tanzania. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 110, 202-208.
- KOREA CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION 2015. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Outbreak in the Republic of Korea, 2015. *Osong Public Health Res Perspect*, 6, 269-78.
- KÖSTERS, K., REISCHL, U., SCHMETZ, J., RIFFELMANN, M. & WIRSING VON KÖNIG, C. H. 2002. Real-Time LightCycler PCR for Detection and Discrimination of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis*. *Journal of Clinical Microbiology*, 40, 1719-1722.
- KRAEMER, M. U. G., REINER, R. C., BRADY, O. J., MESSINA, J. P., GILBERT, M., PIGOTT, D. M., YI, D., JOHNSON, K., EARL, L., MARCZAK, L. B., SHIRUDE, S., DAVIS WEAVER, N., BISANZIO, D., PERKINS, T. A., LAI, S., LU, X., JONES, P., COELHO, G. E., CARVALHO, R. G., VAN BORTEL, W., MARSBOOM, C., HENDRICKX, G., SCHAFFNER, F., MOORE, C. G., NAX, H. H., BENGTSSON, L., WETTER, E., TATEM, A. J., BROWNSTEIN, J. S., SMITH, D. L., LAMBRECHTS, L., CAUCHEMEZ, S., LINARD, C., FARIA, N. R., PYBUS, O. G., SCOTT, T. W., LIU, Q., YU, H., WINT, G. R. W., HAY, S. I. & GOLDING, N. 2019. Past and future spread of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. *Nature Microbiology*, 4, 854-863.
- KRAFFT, C. & CHRISTY, C. 2020. Mycoplasma Pneumonia in Children and Adolescents. *Pediatrics In Review*, 41, 12-19.
- KSIAZEK, T. G., ERDMAN, D., GOLDSMITH, C. S., ZAKI, S. R., PERET, T., EMERY, S., TONG, S., URBANI, C., COMER, J. A., LIM, W., ROLLIN, P. E., DOWELL, S. F., LING, A.-E., HUMPHREY, C. D., SHIEH, W.-J., GUARNER, J., PADDOCK, C. D., ROTA, P., FIELDS, B., DERISI, J., YANG, J.-Y., COX, N., HUGHES, J. M., LEDUC, J. W., BELLINI, W. J. & ANDERSON, L. J. 2003. A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 348, 1953-1966.

- KWIYOLECHA, E., GROENDAHL, B., OKAMO, B., KAYANGE, N., MANYAMA, F., KIDENYA, B. R., MAHAMBWA, D. C., MSANGA, D. R., GEHRING, S., MAJIGO, M., MSHANA, S. E. & MIRAMBO, M. M. 2020. Patterns of viral pathogens causing upper respiratory tract infections among symptomatic children in Mwanza, Tanzania. *Scientific Reports*, 10.
- LANDIER, J., KAJEECHIWA, L., THWIN, M. M., PARKER, D. M., CHAUMEAU, V., WILADPHANGERN, J., IMWONG, M., MIOTTO, O., PATUMRAT, K., DUANGUPPAMA, J., CERQUEIRA, D., MALLERET, B., RÉNIA, L., NOSTEN, S., VON SEIDLEIN, L., LING, C., PROUX, S., CORBEL, V., SIMPSON, J. A., DONDORP, A. M., WHITE, N. J. & NOSTEN, F. H. 2017. Safety and effectiveness of mass drug administration to accelerate elimination of artemisinin-resistant falciparum malaria: A pilot trial in four villages of Eastern Myanmar. *Wellcome Open Research*, 2, 81.
- LAUDANNO, S. L., SÁNCHEZ YANOTTI, C. I. & POLACK, F. P. 2020. RSV Lower Respiratory Tract Illness in Infants of Low- and Middle-income Countries. *Acta Medica Academica*, 49, 191.
- LEE, J., CHOI, E. H. & LEE, H. J. 2010. Comprehensive serotyping and epidemiology of human adenovirus isolated from the respiratory tract of Korean children over 17 consecutive years (1991-2007). *Journal of Medical Virology*, 82, 624-631.
- LEWIS, H. C., WARE, H., WHELAN, M., SUBISSI, L., LI, Z., MA, X., NARDONE, A., VALENCIANO, M., CHENG, B., NOEL, K., CAO, C., YANES-LANE, M., HERRING, B. L., TALISUNA, A., NGOY, N., BALDE, T., CLIFTON, D., VAN KERKHOVE, M. D., BUCKERIDGE, D., BOBROVITZ, N., OKEIBUNOR, J., ARORA, R. K. & BERGERI, I. 2022. SARS-CoV-2 infection in Africa: a systematic review and meta-analysis of standardised seroprevalence studies, from January 2020 to December 2021. *BMJ Global Health*, 7, e008793.
- LI, W., MOORE, M. J., VASILIEVA, N., SUI, J., WONG, S. K., BERNE, M. A., SOMASUNDARAN, M., SULLIVAN, J. L., LUZURIAGA, K., GREENOUGH, T. C., CHOE, H. & FARZAN, M. 2003. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, 426, 450-454.
- LI, Y., WANG, X., BLAU, D. M., CABALLERO, M. T., FEIKIN, D. R., GILL, C. J., MADHI, S. A., OMER, S. B., SIMÕES, E. A. F., CAMPBELL, H., PARIENTE, A. B., BARDACH, D., BASSAT, Q., CASALEGNO, J.-S., CHAKHUNASHVILI, G., CRAWFORD, N., DANILENKO, D., DO, L. A. H., ECHAVARRIA, M., GENTILE, A., GORDON, A., HEIKKINEN, T., HUANG, Q. S., JULLIEN, S., KRISHNAN, A., LOPEZ, E. L., MARKIĆ, J., MIRA-IGLESIAS, A., MOORE, H. C., MOYES, J., MWANANYANDA, L., NOKES, D. J., NOORDEEN, F., OBODAI, E., PALANI, N., ROMERO, C., SALIMI, V., SATAV, A., SEO, E., SHCHOMAK, Z., SINGLETON, R., STOLYAROV, K., STOSZEK, S. K., VON GOTTFBERG, A., WURZEL, D., YOSHIDA, L.-M., YUNG, C. F., ZAR, H. J., NAIR, H., ABRAM, M., AERSSSENS, J., ALAFACI, A., BALMASEDA, A., BANDEIRA, T., BARR, I., BATINOVIĆ, E., BEUTELS, P., BHIMAN, J., BLYTH, C. C., BONT, L., BRESSLER, S. S., COHEN, C., COHEN, R., COSTA, A.-M., CROW, R., DALEY, A., DANG, D.-A., DEMONT, C., DESNOYERS, C., DÍEZ-DOMINGO, J., DIVARATHNA, M., DU PLESSIS, M., EDGOOSE, M., FEROLLA, F. M., FISCHER, T. K., GEBREMEDHIN, A., GIAQUINTO, C., GILLET, Y., HERNANDEZ, R., HORVAT, C., JAVOUHEY, E., KARSELADZE, I., KUBALE, J., KUMAR, R., LINA, B., LUCION, F., MACGINTY, R., MARTINON-TORRES, F., MCMINN, A., MEIJER, A., MILIĆ, P., MOREL, A., MULHOLLAND, K., MUNGUN, T., MURUNGA, N., NEWBERN, C., NICOL, M. P., ODOOM, J. K., OPENSHAW, P., PLOIN, D., et al. 2022. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*, 399, 2047-2064.
- LI, Z., JANSEN, D. L., FINN, T. M., HALPERIN, S. A., KASINA, A., O'CONNOR, S. P., AOYAMA, T., MANCLARK, C. R. & BRENNAN, M. J. 1994. Identification of Bordetella pertussis infection by shared-primer PCR. *Journal of Clinical Microbiology*, 32, 783-789.

- LINTHICUM, K. J., BRITCH, S. C. & ANYAMBA, A. 2016. Rift Valley Fever: An Emerging Mosquito-Borne Disease. *Annual Review of Entomology*, 61, 395-415.
- LIU, D. X., LIANG, J. Q. & FUNG, T. S. 2021. Human Coronavirus-229E, -OC43, -NL63, and -HKU1 (Coronaviridae). In: BAMFORD, D. H. & ZUCKERMAN, M. (eds.) *Encyclopedia of Virology (Fourth Edition)*. Oxford: Academic Press.
- LIU, J., OCHIENG, C., WIERSMA, S., STRÖHER, U., TOWNER, J. S., WHITMER, S., NICHOL, S. T., MOORE, C. C., KERSH, G. J., KATO, C., SEXTON, C., PETERSEN, J., MASSUNG, R., HERCIK, C., CRUMP, J. A., KIBIKI, G., MARO, A., MUJAGA, B., GRATZ, J., JACOB, S. T., BANURA, P., SCHELD, W. M., JUMA, B., ONYANGO, C. O., MONTGOMERY, J. M., HOUP, E. & FIELDS, B. 2016. Development of a TaqMan Array Card for Acute-Febrile-Illness Outbreak Investigation and Surveillance of Emerging Pathogens, Including Ebola Virus. *Journal of Clinical Microbiology*, 54, 49-58.
- LOZANO, R., NAGHAVI, M., FOREMAN, K., LIM, S., SHIBUYA, K., ABOYANS, V., ABRAHAM, J., ADAIR, T., AGGARWAL, R., AHN, S. Y., ALMAZROA, M. A., ALVARADO, M., ANDERSON, H. R., ANDERSON, L. M., ANDREWS, K. G., ATKINSON, C., BADDOUR, L. M., BARKER-COLLO, S., BARTELS, D. H., BELL, M. L., BENJAMIN, E. J., BENNETT, D., BHALLA, K., BIKBOV, B., ABDULHAK, A. B., BIRBECK, G., BLYTH, F., BOLLIGER, I., BOUFIOUS, S., BUCELLO, C., BURCH, M., BURNEY, P., CARAPETIS, J., CHEN, H., CHOU, D., CHUGH, S. S., COFFENG, L. E., COLAN, S. D., COLQUHOUN, S., COLSON, K. E., CONDON, J., CONNOR, M. D., COOPER, L. T., CORRIERE, M., CORTINOVIS, M., DE VACCARO, K. C., COUSER, W., COWIE, B. C., CRIQUI, M. H., CROSS, M., DABHADKAR, K. C., DAHODWALA, N., DE LEO, D., DEGENHARDT, L., DELOSSANTOS, A., DENENBERG, J., DES JARLAIS, D. C., DHARMARATNE, S. D., DORSEY, E. R., DRISCOLL, T., DUBER, H., EBEL, B., ERWIN, P. J., ESPINDOLA, P., EZZATI, M., FEIGIN, V., FLAXMAN, A. D., FOROUZANFAR, M. H., FOWKES, F. G. R., FRANKLIN, R., FRANSEN, M., FREEMAN, M. K., GABRIEL, S. E., GAKIDOU, E., GASPARI, F., GILLUM, R. F., GONZALEZ-MEDINA, D., HALASA, Y. A., HARING, D., HARRISON, J. E., HAVMOELLER, R., HAY, R. J., HOEN, B., HOTEZ, P. J., HOY, D., JACOBSEN, K. H., JAMES, S. L., JASRASARIA, R., JAYARAMAN, S., JOHNS, N., KARTHIKEYAN, G., KASSEBAUM, N., KEREN, A., KHOO, J.-P., KNOWLTON, L. M., KOBUSINGYE, O., KORANTENG, A., KRISHNAMURTHI, R., LIPNICK, M., LIPSHULTZ, S. E., et al. 2012. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 380, 2095-2128.
- LWANDE, O. W., LUTOMIAH, J., OBANDA, V., GAKUYA, F., MUTISYA, J., MULWA, F., MICHUKI, G., CHEPKORIR, E., FISCHER, A., VENTER, M. & SANG, R. 2013. Isolation of Tick and Mosquito-Borne Arboviruses from Ticks Sampled from Livestock and Wild Animal Hosts in Ijara District, Kenya. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 13, 637-642.
- LYIMO, E., FOUGEROUX, C., MALABEJA, A., MBWANA, J., HAYUMA, P. M., LIHELUKA, E., TURNER, L., GESASE, S., LAVSTSEN, T., LUSINGU, J. P. A., MINJA, D. T. R. & WANG, C. W. 2022. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies among children and adolescents recruited in a malariometric survey in north-eastern Tanzania July 2021. *BMC Infectious Diseases*, 22.
- LYNCH, J. P. & KAJON, A. E. 2021. Adenovirus: Epidemiology, Global Spread of Novel Types, and Approach to Treatment. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 42, 800-821.
- MA, Y.-J., WANG, S.-M., CHO, Y.-H., SHEN, C.-F., LIU, C.-C., CHI, H., HUANG, Y.-C., HUANG, L.-M., HUANG, Y.-C., LIN, H.-C., HO, Y.-H. & MU, J.-J. 2015. Clinical and epidemiological characteristics in children with community-acquired mycoplasma pneumoniae in Taiwan: A nationwide surveillance. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 48, 632-638.

- MADSEN, T. 1925. Whooping Cough. *The Boston Medical and Surgical Journal*, 192, 50-60.
- MAERTZDORF, J., WANG, C. K., BROWN, J. B., QUINTO, J. D., CHU, M., DE GRAAF, M., VAN DEN HOOGEN, B. G., SPAETE, R., OSTERHAUS, A. D. M. E. & FOUCHIER, R. A. M. 2004. Real-Time Reverse Transcriptase PCR Assay for Detection of Human Metapneumoviruses from All Known Genetic Lineages. *Journal of Clinical Microbiology*, 42, 981-986.
- MAIER, A. G., MATUSCHEWSKI, K., ZHANG, M. & RUG, M. 2019. Plasmodium falciparum. *Trends Parasitol*, 35, 481-482.
- MAKONI, M. 2021. Tanzania refuses COVID-19 vaccines. *The Lancet*, 397, 566.
- MANWARING, W. H. 1945. Semliki Forest Virus. *Cal West Med*, 62, 4.
- MARMION, B. P. 1990. Eaton Agent — Science and Scientific Acceptance: A Historical Commentary. *Reviews of Infectious Diseases*, 12, 338-353.
- MASON, P. J. & HADDOW, A. J. 1957. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952–1953. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 51, 238-240.
- MASTRANTONIO, P., STEFANELLI, P., GIULIANO, M., ROJAS, Y. H., CIOFI DEGLI ATTI, M., ANEMONA, A. & TOZZI, A. E. 1998. Bordetella parapertussis Infection in Children: Epidemiology, Clinical Symptoms, and Molecular Characteristics of Isolates. *Journal of Clinical Microbiology*, 36, 999-1002.
- MCCAIVIT, T. L., GRUBE, S., REVELL, P. & QUINN, C. T. 2008. Bordetella holmesii bacteremia in sickle cell disease. *Pediatric Blood & Cancer*, 51, 814-816.
- MCDADE, J. E., SHEPARD, C. C., FRASER, D. W., TSAI, T. R., REDUS, M. A. & DOWDLE, W. R. 1977. Legionnaires' Disease. *New England Journal of Medicine*, 297, 1197-1203.
- MCINTOSH, K., BECKER, W. B. & CHANOCK, R. M. 1967a. Growth in suckling-mouse brain of "IBV-like" viruses from patients with upper respiratory tract disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 58, 2268-2273.
- MCINTOSH, K., DEES, J. H., BECKER, W. B., KAPIKIAN, A. Z. & CHANOCK, R. M. 1967b. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 57, 933-940.
- MEDINA-MONTAÑO, G. C. 2017. *Establishment of a m-RT-PCR for the diagnosis of arboviral etiologies of Malaria-like acute febrile illnesses*. Master Unveröffentlichte Masterarbeit, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Deutschland.
- MEISSNER, H. C. 2019. Patient equity and respiratory syncytial virus Immunoprophylaxis. *Israel Journal of Health Policy Research*, 8.
- MEISSNER, H. C. 2020. Disarming the Respiratory Syncytial Virus. *N Engl J Med*, 383, 487-488.
- MEJIAS, A., RODRÍGUEZ-FERNÁNDEZ, R., OLIVA, S., PEEPLES, M. E. & RAMILO, O. 2020. The journey to a respiratory syncytial virus vaccine. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 125, 36-46.
- MESSINA, J. P., BRADY, O. J., GOLDING, N., KRAEMER, M. U. G., WINT, G. R. W., RAY, S. E., PIGOTT, D. M., SHEARER, F. M., JOHNSON, K., EARL, L., MARCZAK, L. B., SHIRUDE, S., DAVIS WEAVER, N., GILBERT, M., VELAYUDHAN, R., JONES, P., JAENISCH, T., SCOTT, T. W., REINER, R. C. & HAY, S. I. 2019. The current and future global distribution and population at risk of dengue. *Nature Microbiology*, 4, 1508-1515.
- MFINANGA, S. G., GATEI, W., TINUGA, F., MWENGEE, W. M. P., YOTI, Z., KAPOLOGWE, N., NAGU, T., SWAMINATHAN, M. & MAKUBI, A. 2023. Tanzania's COVID-19 vaccination strategy: lessons, learning, and execution. *The Lancet*, 401, 1649.
- MICROSOFT CORPORATION 2024. Microsoft Excel.
- MINISTRY OF HEALTH, C. D., GENDER, ELDERLY AND CHILDREN (MOHCDGEC) [TANZANIA MAINLAND], , MINISTRY OF HEALTH (MOH) [ZANZIBAR], NATIONAL BUREAU OF STATISTICS (NBS), OFFICE OF THE CHIEF GOVERNMENT STATISTICIAN (OCGS) & ICF, A. 2017. Tanzania Malaria Indicator Survey (TMIS)

- 2017: Malaria Atlas. Dar es Salaam, Tanzania, and Rockville, Maryland, USA: MoHCDGEC, MoH, NBS, OCGS, and ICF.
- MOESKER, F. M., VAN KAMPEN, J. J. A., VAN DER EIJK, A. A., VAN ROSSUM, A. M. C., DE HOOG, M., SCHUTTEN, M., SMITS, S. L., BODEWES, R., OSTERHAUS, A. D. M. E. & FRAAIJ, P. L. A. 2015. Human bocavirus infection as a cause of severe acute respiratory tract infection in children. *Clinical Microbiology and Infection*, 21, 964.e1-964.e8.
- MONATH, T. P. 2008. Treatment of yellow fever. *Antiviral Research*, 78, 116-124.
- MONATH, T. P. & VASCONCELOS, P. F. C. 2015. Yellow fever. *Journal of Clinical Virology*, 64, 160-173.
- MONTO, A. S., BRYAN, E. R. & RHODES, L. M. 1974. THE TECUMSEH STUDY OF RESPIRATORY ILLNESS: VII. FURTHER OBSERVATIONS ON THE OCCURRENCE OF RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS AND MYCOPLASMA PNEUMONIAE INFECTIONS. *American Journal of Epidemiology*, 100, 458-468.
- MOODY, A. 2002. Rapid Diagnostic Tests for Malaria Parasites. *Clinical Microbiology Reviews*, 15, 66-78.
- MSEMO, O. A., PÉREZ-ALÓS, L., MINJA, D. T. R., HANSEN, C. B., GESASE, S., MTOVE, G., MBWANA, J., LARSEN, V. M. L., BØGESTAD, E. C. S., GRUNNET, L. G., CHRISTENSEN, D. L., BYGBJERG, I. C., BURGNER, D., SCHMIEGELOW, C., GARRED, P. & HJORT, L. 2023. High anti-SARS-CoV-2 seroprevalence among unvaccinated mother–child pairs from a rural setting in north-eastern Tanzania during the second wave of COVID-19. *IJID Regions*, 6, 48-57.
- MULLER, D. A. & YOUNG, P. R. 2013. The flavivirus NS1 protein: Molecular and structural biology, immunology, role in pathogenesis and application as a diagnostic biomarker. *Antiviral Research*, 98, 192-208.
- MUSSO, D. & DESPRÈS, P. 2020. Serological Diagnosis of Flavivirus-Associated Human Infections. *Diagnostics*, 10, 302.
- MUSSO, D., KO, A. I. & BAUD, D. 2019. Zika Virus Infection — After the Pandemic. *New England Journal of Medicine*, 381, 1444-1457.
- MWANYIKA, G. O., SINDATO, C., RUGARABAMU, S., RUMISHA, S. F., KARIMURIBO, E. D., MISINZO, G., RWEYEMAMU, M. M., ABDEL HAMID, M. M., HAIDER, N., VAIRO, F., KOCK, R. & MBOERA, L. E. G. 2021. Seroprevalence and associated risk factors of chikungunya, dengue, and Zika in eight districts in Tanzania. *International Journal of Infectious Diseases*, 111, 271-280.
- NANTANDA, R., BWANGA, F., NAJJINGO, I., NDEEZI, G. & TUMWINE, J. K. 2021. Prevalence, risk factors and outcome of Mycoplasma pneumoniae infection among children in Uganda: a prospective study. *Paediatrics and International Child Health*, 41, 188-198.
- NARITA, M. 2016. Classification of Extrapulmonary Manifestations Due to Mycoplasma pneumoniae Infection on the Basis of Possible Pathogenesis. *Frontiers in Microbiology*, 7.
- NATIONAL BUREAU OF STATISTICS 2022. Tanzania in Figures 2021. Ministry of Finance and Planning.
- NAVARRO ALONSO, J. A., BONT, L. J., BOZZOLA, E., HERTING, E., LEGA, F., MADER, S., NUNES, M. C., RAMILO, O., VALIOTIS, G., OLIVIER, C. W., YATES, A. & FAUST, S. N. 2021. RSV: perspectives to strengthen the need for protection in all infants. *Emerging Themes in Epidemiology*, 18.
- NDUMWA, H. P., MBOYA, E. A., AMANI, D. E., MASHOKA, R., NICHOLAUS, P., HANIFFA, R., BEANE, A., MFINANGA, J., SUNGUYA, B., SAWE, H. R. & BAKER, T. 2022. The burden of respiratory conditions in the emergency department of Muhimbili National Hospital in Tanzania in the first two years of the COVID-19 pandemic: A cross sectional descriptive study. *PLOS Global Public Health*, 2, e0000781.

- NESKE, F., BLESSING, K., TOLLMANN, F., SCHUBERT, J., RETHWILM, A., KRETH HANS, W. & WEISSBRICH, B. 2007. Real-Time PCR for Diagnosis of Human Bocavirus Infections and Phylogenetic Analysis. *Journal of Clinical Microbiology*, 45, 2116-2122.
- NICHOLAS, D. E., JACOBSEN, K. H. & WATERS, N. M. 2014. Risk factors associated with human Rift Valley fever infection: systematic review and meta-analysis. *Tropical Medicine & International Health*, 19, 1420-1429.
- NOCARD, ROUX, MESSRS. BORREL, S. & DUJARDIN, B. 1990. The Microbe of Pleuropneumonia. *Reviews of Infectious Diseases*, 12, 354-358.
- NOCARD, E. & ROUX, E. 1898. Le microbe de la pleuro-pneumoniae. *Ann Inst Pasteur (Paris)*, 12, 240-262.
- NOEDL, H., SE, Y., SCHAECHER, K., SMITH, B. L., SOCHEAT, D. & FUKUDA, M. M. 2008. Evidence of Artemisinin-Resistant Malaria in Western Cambodia. *New England Journal of Medicine*, 359, 2619-2620.
- OBOH, M. A., OYEBOLA, K. M., IDOWU, E. T., BADIANE, A. S., OTUBANJO, O. A. & NDIAYE, D. 2020. Rising report of Plasmodium vivax in sub-Saharan Africa: Implications for malaria elimination agenda. *Scientific African*, 10, e00596.
- OBORE, N., PAPABATHINI, S. S., GHIMIRE, U., KAWUKI, J. & MUSA, T. H. 2019. Zika Virus in Africa: Epidemiology and Determinants. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*.
- OCHAYA, O., HUME, H., BUGEZA, S., BWANGA, F., BYANYIMA, R., KISEMBO, H. & TUMWINE, J. K. 2018. ACS in children with sickle cell anaemia in Uganda: prevalence, presentation and aetiology. *British Journal of Haematology*, 183, 289-297.
- LOTU, A., FEGAN, G., WAMBUA, J., NYANGWESO, G., LEACH, A., LIEVENS, M., KASLOW, D. C., NJUGUNA, P., MARSH, K. & BEJON, P. 2016. Seven-Year Efficacy of RTS,S/AS01 Malaria Vaccine among Young African Children. *New England Journal of Medicine*, 374, 2519-2529.
- OSEI, S. A., BINEY, R. P., ANNING, A. S., NORTEY, L. N. & GHARTEY-KWANSAH, G. 2022. Low incidence of COVID-19 case severity and mortality in Africa; Could malaria co-infection provide the missing link? *BMC Infectious Diseases*, 22.
- PAHO/WHO 2024. Situation Report No 9 - Dengue Epidemiological Situation in the Region of the Americas - Epidemiological Week 08, 2024.
- PALMENBERG, A. C., SPIRO, D., KUZMICKAS, R., WANG, S., DJIKENG, A., RATHE, J. A., FRASER-LIGGETT, C. M. & LIGGETT, S. B. 2009. Sequencing and analyses of all known human rhinovirus genomes reveal structure and evolution. *Science*, 324, 55-9.
- PANNEKOEK, Y., QI-LONG, Q., ZHANG, Y.-Z. & VAN DER ENDE, A. 2016. Genus delineation of Chlamydiales by analysis of the percentage of conserved proteins justifies the reunifying of the genera Chlamydia and Chlamydophila into one single genus Chlamydia. *Pathogens and Disease*, 74, ftw071.
- PANNING, M., EICKMANN, M., LANDT, O., MONAZAHIAN, M., ÖLSCHLÄGER, S., BAUMGARTE, S., REISCHL, U., WENZEL, J. J., NILLER, H. H., GÜNTHER, S., HOLLMANN, B., HUZLY, D., DREXLER, J. F., HELMER, A., BECKER, S., MATZ, B., EIS-HÜBINGER, A. M. & DROSTEN, C. 2009. Detection of influenza A(H1N1)v virus by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance*, 14.
- PANNING, M., GRYWNA, K., VAN ESBROECK, M., EMMERICH, P. & DROSTEN, C. 2008. Chikungunya Fever in Travelers Returning to Europe from the Indian Ocean Region, 2006. *Emerging Infectious Diseases*, 14, 416-422.
- PAPENBURG, J. & BOIVIN, G. 2010. The distinguishing features of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus. *Reviews in Medical Virology*, 20, 245-260.
- PARK, M., THWAITES, R. S. & OPENSHAW, P. J. M. 2020. COVID-19: Lessons from SARS and MERS. *European Journal of Immunology*, 50, 308-311.
- PARK, S., MICHELOW, I. C. & CHOE, Y. J. 2021. Shifting Patterns of Respiratory Virus Activity Following Social Distancing Measures for Coronavirus Disease 2019 in South Korea. *The Journal of Infectious Diseases*, 224, 1900-1906.

- PARRA, M. E., EVANS, C. B. & TAYLOR, D. W. 1991. Identification of Plasmodium falciparum histidine-rich protein 2 in the plasma of humans with malaria. *J Clin Microbiol*, 29, 1629-34.
- PATEL, D., CHAWLA, J. & BLAVO, C. 2024. Use of the Abrysvo Vaccine in Pregnancy to Prevent Respiratory Syncytial Virus in Infants: A Review. *Cureus*.
- PATEL, J. M. 2022. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Current Allergy and Asthma Reports*, 22, 53-60.
- PATEL, S. S., RAUSCHER, M., KUDELA, M. & PANG, H. 2023. Clinical Safety Experience of TAK-003 for Dengue Fever: A New Tetravalent Live Attenuated Vaccine Candidate. *Clin Infect Dis*, 76, e1350-e1359.
- PATON, A. W., PATON, J. C., LAWRENCE, A. J., GOLDWATER, P. N. & HARRIS, R. J. 1992. Rapid detection of respiratory syncytial virus in nasopharyngeal aspirates by reverse transcription and polymerase chain reaction amplification. *Journal of Clinical Microbiology*, 30, 901-904.
- PAZ-BAILEY, G., ADAMS, L. E., DEEN, J., ANDERSON, K. B. & KATZELNICK, L. C. 2024. Dengue. *The Lancet*, 403, 667-682.
- PEBODY, R., MOYES, J., HIRVE, S., CAMPBELL, H., JACKSON, S., MOEN, A., NAIR, H., SIMÕES, E. A. F., SMITH, P. G., WAIRAGKAR, N. & ZHANG, W. 2020. Approaches to use the WHO respiratory syncytial virus surveillance platform to estimate disease burden. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 14, 615-621.
- PERANDIN, F., MANCA, N., CALDERARO, A., PICCOLO, G., GALATI, L., RICCI, L., MEDICI, M. C., ARCANGELETTI, M. C., SNOUNOU, G., DETTORI, G. & CHEZZI, C. 2004. Development of a Real-Time PCR Assay for Detection of *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, and *Plasmodium ovale* for Routine Clinical Diagnosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 42, 1214-1219.
- PERIN, J., MULICK, A., YEUNG, D., VILLAVICENCIO, F., LOPEZ, G., STRONG, K. L., PRIETO-MERINO, D., COUSENS, S., BLACK, R. E. & LIU, L. 2022. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 6, 106-115.
- PETERSEN, E., NTOUMI, F., HUI, D. S., ABUBAKAR, A., KRAMER, L. D., OBIERO, C., TAMBYAH, P. A., BLUMBERG, L., YAPI, R., AL-ABRI, S., PINTO, T. D. C. A., YEBOAH-MANU, D., HAIDER, N., ASOGUN, D., VELAVAN, T. P., KAPATA, N., BATES, M., ANSUMANA, R., MONTALDO, C., MUCHELENG'ANGA, L., TEMBO, J., MWABA, P., HIMWAZE, C. M., HAMID, M. M. A., MFINANGA, S., MBOERA, L., RAJ, T., AKLILLU, E., VEAS, F., EDWARDS, S., KALEEBU, P., MCHUGH, T. D., CHAKAYA, J., NYIRENDA, T., BOCKARIE, M., NYASULU, P. S., WEJSE, C., MUYEMBE-TAMFUM, J.-J., AZHAR, E. I., MAEURER, M., NACHEGA, J. B., KOCK, R., IPPOLITO, G. & ZUMLA, A. 2022. Emergence of new SARS-CoV-2 Variant of Concern Omicron (B.1.1.529) - highlights Africa's research capabilities, but exposes major knowledge gaps, inequities of vaccine distribution, inadequacies in global COVID-19 response and control efforts. *International Journal of Infectious Diseases*, 114, 268-272.
- PETERSEN, L. R., JAMIESON, D. J., POWERS, A. M. & HONEIN, M. A. 2016. Zika Virus. *New England Journal of Medicine*, 374, 1552-1563.
- PETRARCA, L., NENNA, R., FRASSANITO, A., PIERANGELI, A., DI MATTIA, G., SCAGNOLARI, C. & MIDULLA, F. 2020. Human bocavirus in children hospitalized for acute respiratory tract infection in Rome. *World Journal of Pediatrics*, 16, 293-298.
- PETROVA, V. N. & RUSSELL, C. A. 2018. The evolution of seasonal influenza viruses. *Nature Reviews Microbiology*, 16, 47-60.
- PEZZI, L., LABEAUD, A. D., REUSKEN, C. B., DREXLER, J. F., VASILAKIS, N., DIALLO, M., SIMON, F., JAENISCH, T., GALLIAN, P., SALL, A., FAILLOUX, A. B., WEAVER, S. C., DE LAMBALLERIE, X., BOYER, S., BRASIL, P., BUSCH, M., DIAMOND, M. S., DREBOT, M. A., KOHL, A., LECUIT, M., LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, R., NEYTS, J.,

- LFP, N., RIBEIRO, G. S., RIOS, M., RODRIGUEZ-MORALES, A. J., ROSA-FREITAS, M. G., SIMMONS, G., SIQUEIRA, A. M. & VEGA RUA, A. 2019a. GloPID-R report on chikungunya, o'nyong-nyong and Mayaro virus, part 2: Epidemiological distribution of o'nyong-nyong virus. *Antiviral Research*, 172, 104611.
- PEZZI, L., REUSKEN, C. B., WEAVER, S. C., DREXLER, J. F., BUSCH, M., LABEAUD, A. D., DIAMOND, M. S., VASILAKIS, N., DREBOT, M. A., SIQUEIRA, A. M., RIBEIRO, G. S., KOHL, A., LECUIT, M., NG, L. F. P., GALLIAN, P., DE LAMBALLERIE, X., BOYER, S., BRASIL, P., DIALLO, M., FAILLOUX, A. B., JAENISCH, T., LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, R., NEYTS, J., RIOS, M., RODRIGUEZ-MORALES, A. J., ROSA-FREITAS, M. G., SALL, A., SIMMONS, G., SIMON, F. & VEGA RUA, A. 2019b. GloPID-R report on Chikungunya, O'nyong-nyong and Mayaro virus, part I: Biological diagnostics. *Antiviral Research*, 166, 66-81.
- PHILLIPS, M. A., BURROWS, J. N., MANYANDO, C., VAN HUIJSDUIJNEN, R. H., VAN VOORHIS, W. C. & WELLS, T. N. C. 2017. Malaria. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, 17050.
- PIEDIMONTE, G. & PEREZ, M. K. 2014. Respiratory Syncytial Virus Infection and Bronchiolitis. *Pediatrics In Review*, 35, 519-530.
- PITKÄRANTA, ARRUDA, MALMBERG & HAYDEN 1997. Detection of rhinovirus in sinus brushings of patients with acute community-acquired sinusitis by reverse transcription-PCR. *Journal of Clinical Microbiology*, 35, 1791-1793.
- PRICE, W. H. 1956. THE ISOLATION OF A NEW VIRUS ASSOCIATED WITH RESPIRATORY CLINICAL DISEASE IN HUMANS. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 42, 892-6.
- PUGLIA, A. L., REZENDE, A. G., JORGE, S. A., WAGNER, R., PEREIRA, C. A. & ASTRAY, R. M. 2013. Quantitative RT-PCR for titration of replication-defective recombinant Semliki Forest virus. *J Virol Methods*, 193, 647-52.
- PUPPE, W., WEIGL, J., GRÖNDAHL, B., KNUF, M., ROCKAHR, S., VON BISMARCK, P., ARON, G., NIESTERS, H. G. M., OSTERHAUS, A. D. M. E. & SCHMITT, H. J. 2013. Validation of a multiplex reverse transcriptase PCR ELISA for the detection of 19 respiratory tract pathogens. *Infection*, 41, 77-91.
- RAJAPAKSE, N. & DIXIT, D. 2021. Human and novel coronavirus infections in children: a review. *Paediatr Int Child Health*, 41, 36-55.
- RAMOCHA, L. M., MUTSAERTS, E. A. M. L., VERWEY, C. & MADHI, S. 2021. Epidemiology of Human Metapneumovirus-associated Lower Respiratory Tract Infections in African Children: Systematic Review and Meta-analysis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 40, 479-485.
- REISCHL, A. T., SCHREINER, D., POPLAWSKA, K., KIDSZUN, A., ZEPP, F., GRÖNDAHL, B. & GEHRING, S. 2020. The clinical impact of PCR-based point-of-care diagnostic in respiratory tract infections in children. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 34.
- REISCHL, U., LEHN, N., SANDEN, G. N. & LOEFFELHOLZ, M. J. 2001. Real-Time PCR Assay Targeting IS 481 of Bordetella pertussis and Molecular Basis for Detecting Bordetella holmesii. *Journal of Clinical Microbiology*, 39, 1963-1966.
- REUSKEN, C. B. E. M., MESSADI, L., FEYISA, A., ULARAMU, H., GODEKE, G.-J., DANMARWA, A., DAWO, F., JEMLI, M., MELAKU, S., SHAMAKI, D., WOMA, Y., WUNGAK, Y., GEBREMEDHIN, E. Z., ZUTT, I., BOSCH, B.-J., HAAGMANS, B. & KOOPMANS, M. P. G. 2014. Geographic Distribution of MERS Coronavirus among Dromedary Camels, Africa. *Emerging Infectious Disease journal*, 20, 1370.
- REZAPOUR, S., MOHAMMADI, H. & JAJARMI, A. 2020. A new mathematical model for Zika virus transmission. *Advances in Difference Equations*, 2020.
- REZZA, G., CHEN, R. & WEAVER, S. C. 2017. O'nyong-nyong fever: a neglected mosquito-borne viral disease. *Pathogens and Global Health*, 111, 271-275.
- RIKHOTSO, M. C., KABUE, J. P., LEDWABA, S. E., TRAORÉ, A. N. & POTGIETER, N. 2018. Prevalence of Human Bocavirus in Africa and Other Developing Countries between

- 2005 and 2016: A Potential Emerging Viral Pathogen for Diarrhea. *Journal of Tropical Medicine*, 2018, 7875482.
- RODENHUIS-ZYBERT, I. A., WILSCHUT, J. & SMIT, J. M. 2010. Dengue virus life cycle: viral and host factors modulating infectivity. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 67, 2773-2786.
- ROSENBERG, A., SAWHNEY, M., BERNSTEIN, H. H. & ROMERO, J. R. 2023. COVID-19 Vaccines for Children: An Update. *Pediatric Annals*, 52, e83-e88.
- ROSENBERG, R. 2007. Plasmodium vivax in Africa: hidden in plain sight? *Trends in Parasitology*, 23, 193-196.
- ROSER, M. & RITCHIE, H. 2019. *Malaria* [Online]. Published online at OurWorldInData.org. Available: <https://ourworldindata.org/malaria> [Accessed 15.03.2022].
- ROTBART, H. A., SAWYER, M. H., FAST, S., LEWINSKI, C., MURPHY, N., KEYSER, E. F., SPADORO, J., KAO, S. Y. & LOEFFELHOLZ, M. 1994. Diagnosis of enteroviral meningitis by using PCR with a colorimetric microwell detection assay. *Journal of Clinical Microbiology*, 32, 2590-2592.
- ROWE, W. P., HUEBNER, R. J., GILMORE, L. K., PARROTT, R. H. & WARD, T. G. 1953. Isolation of a Cytopathogenic Agent from Human Adenoids Undergoing Spontaneous Degeneration in Tissue Culture. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 84, 570-573.
- RUGARABAMU, S., MWANYIKA, G. O., RUMISHA, S. F., SINDATO, C., LIM, H.-Y., MISINZO, G. & MBOERA, L. E. G. 2021. Seroprevalence and associated risk factors of selected zoonotic viral hemorrhagic fevers in Tanzania. *International Journal of Infectious Diseases*, 109, 174-181.
- RUNKEL, S., KOWALZIK, F., GEHRING, S., WINTER, J., KLOECKNER, R., MAHRINGER-KUNZ, A., VIERTEL, A., GRANDT, C. L., MARRON, M., SEIFERT-HITZLER, S. & HITZLER, W. E. 2021. Longitudinal Study of the Signal Strength in two Serologic Assays for Detection of SARS-CoV-2 Specific Antibodies. *Clin Lab*, 67.
- SAMUELSSON, J., PAYNE HALLSTRÖM, L., MARRONE, G. & GOMES DIAS, J. 2023. Legionnaires' disease in the EU/EEA*: increasing trend from 2017 to 2019. *Eurosurveillance*, 28.
- SANDERS, E., RWAGUMA, E., KAWAMATA, J., KIWANUKA, N., LUTWAMA, J., SSENGOOBA, F., LAMUNU, M., NAJJEMBA, R., WERE, W., BAGAMBISA, G. & CAMPBELL, G. 1999. O'nyong-nyong Fever in South-Central Uganda, 1996–1997: Description of the Epidemic and Results of a Household-Based Seroprevalence Survey. *The Journal of Infectious Diseases*, 180, 1436-1443.
- SANICAS, M., FORLEO, E., POZZI, G. & DIOP, D. 2014. A review of the surveillance systems of influenza in selected countries in the tropical region. *The Pan African medical journal*, 19, 121-121.
- SANOUE, A., CISSÉ, A., MILLOGO, T., SAGNA, T., TIALLA, D., WILLIAMS, T., NZUSSOUO, T. & TARNAGDA, Z. 2016. EC MICROBIOLOGY Review Article Systematic Review of Articles on Etiologies of Acute Respiratory Infections in Children Aged Less Than Five Years in Sub-Saharan Africa, 2000-2015. 36, 556-571.
- SCHLABE, S., REITER-OWONA, I., NORDMANN, T., DOLSCHEID-POMMERICH, R., TANNICH, E., HOERAUF, A. & ROCKSTROH, J. 2021. Rapid diagnostic test negative Plasmodium falciparum malaria in a traveller returning from Ethiopia. *Malaria Journal*, 20.
- SCHREINER, D., GROENDAHL, B., PUPPE, W., OFF, H. N. T., POPLAWSKA, K., KNUF, M., MEYER, C. U., REISCHL, A. T. & GEHRING, S. 2019. High antibiotic prescription rates in hospitalized children with human metapneumovirus infection in comparison to RSV infection emphasize the value of point-of-care diagnostics. *Infection*, 47, 201-207.
- SCHUSTER, J. E., WILLIAMS, J. V., CROWE JR., J. E., BORASCHI, D. & RAPPUOLI, R. 2014. Human Metapneumovirus. *Microbiology Spectrum*, 2, 2.5.25.
- SCHWENTKER, F. F. & RIVERS, T. M. 1934. RIFT VALLEY FEVER IN MAN. *Journal of Experimental Medicine*, 59, 305-313.

- SHEPARD, D. S., UNDURRAGA, E. A., HALASA, Y. A. & STANAWAY, J. D. 2016. The global economic burden of dengue: a systematic analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 16, 935-941.
- SHI, T., BALSELLS, E., WASTNEDGE, E., SINGLETON, R., RASMUSSEN, Z. A., ZAR, H. J., RATH, B. A., MADHI, S. A., CAMPBELL, S., VACCARI, L. C., BULKOW, L. R., THOMAS, E. D., BARNETT, W., HOPPE, C., CAMPBELL, H. & NAIR, H. 2015. Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Health*, 5.
- SHIFF, C. J., PREMJI, Z. & MINJAS, J. N. 1993. The rapid manual ParaSight-F test. A new diagnostic tool for Plasmodium falciparum infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 87, 646-8.
- SIMMONDS, P., GORBALENYA, A. E., HARVALA, H., HOVI, T., KNOWLES, N. J., LINDBERG, A. M., OBERSTE, M. S., PALMENBERG, A. C., REUTER, G., SKERN, T., TAPPAREL, C., WOLTERS, K. C., WOO, P. C. Y. & ZELL, R. 2020. Recommendations for the nomenclature of enteroviruses and rhinoviruses. *Archives of Virology*, 165, 793-797.
- SIMUSIKA, P., BATEMAN, A. C., THEO, A., KWENDA, G., MFULA, C., CHENTULO, E. & MONZE, M. 2015. Identification of viral and bacterial pathogens from hospitalized children with severe acute respiratory illness in Lusaka, Zambia, 2011–2012: a cross-sectional study. *BMC Infectious Diseases*, 15.
- SINCLAIR, W. & OMAR, M. 2022. Enterovirus. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.
- SINDATO, C., KARIMURIBO, E. D., PFEIFFER, D. U., MBOERA, L. E. G., KIVARIA, F., DAUTU, G., BERNARD, B. & PAWESKA, J. T. 2014. Spatial and Temporal Pattern of Rift Valley Fever Outbreaks in Tanzania; 1930 to 2007. *PLoS ONE*, 9, e88897.
- SIPULWA, L. A., ONGUS, J. R., COLDREN, R. L. & BULIMO, W. D. 2016. Molecular characterization of human coronaviruses and their circulation dynamics in Kenya, 2009–2012. *Virology Journal*, 13.
- SMITHBURN, K. C., HUGHES, T. P., BURKE, A. W. & PAUL, J. H. 1940. A Neurotropic Virus Isolated from the Blood of a Native of Uganda. *The American Journal of Tropical Medicine*, s1-20, 471-492.
- SOCKRIDER, M. 2020. What Is “the Flu”? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 202, P21-P22.
- SÖDERLUND-VENERMO, M. 2019. Emerging Human Parvoviruses: The Rocky Road to Fame. *Annual Review of Virology*, 6, 71-91.
- SOURIS, M., TSHILOLO, L., PARZY, D., KAMGAING, R., MBONGI, D., PHOBA, B., TSHILOLO, M.-A., MBUNGU, R., MORAND, P. & GONZALEZ, J.-P. 2021. Pre-pandemic SARS-CoV-2 potential natural immunity among population of the Democratic Republic of Congo. Cold Spring Harbor Laboratory.
- SOURIS, M., TSHILOLO, L., PARZY, D., LOBALOBA INGOBA, L., NTOUMI, F., KAMGAING, R., NDOUR, M., MBONGI, D., PHOBA, B., TSHILOLO, M.-A., MBUNGU, R., SOSSO, M. S., FAINGUEM, N., NDIAYE DIEYE, T., SYLLA, M., MORAND, P. & GONZALEZ, J.-P. 2022. Pre-Pandemic Cross-Reactive Immunity against SARS-CoV-2 among Central and West African Populations. *Viruses*, 14, 2259.
- STANAWAY, J. D., SHEPARD, D. S., UNDURRAGA, E. A., HALASA, Y. A., COFFENG, L. E., BRADY, O. J., HAY, S. I., BEDI, N., BENSENOR, I. M., CASTAÑEDA-ORJUELA, C. A., CHUANG, T.-W., GIBNEY, K. B., MEMISH, Z. A., RAFAY, A., UKWAJA, K. N., YONEMOTO, N. & MURRAY, C. J. L. 2016. The global burden of dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet Infectious Diseases*, 16, 712-723.
- STAPLEFORD, K. A. & MULLIGAN, M. J. 2020. A New Vaccine for Chikungunya Virus. *JAMA*, 323, 1351.

- STEPHENSEN, C. B., CASEBOLT, D. B. & GANGOPADHYAY, N. N. 1999. Phylogenetic analysis of a highly conserved region of the polymerase gene from 11 coronaviruses and development of a consensus polymerase chain reaction assay. *Virus Research*, 60, 181-189.
- SUBUDHI, A. K., BIENVENU, A. L., BONNOT, G., ABU-SHAMMA, R., KHAMIS, F., LAWATI, H., PICOT, S., PETERSEN, E. & PAIN, A. 2023. The first case of artemisinin treatment failure of Plasmodium falciparum imported to Oman from Tanzania. *J Travel Med*, 30.
- TANZANIA METEOROLOGICAL AUTHORITY 2022. Statement on the Status of Tanzania Climate in 2021. Tanzania Meteorological Authority: Dar es Salaam, Tanzania.
- TEGALLY, H., SAN, J. E., COTTEN, M., MOIR, M., TEGOMOH, B., MBOOWA, G., MARTIN, D. P., BAXTER, C., LAMBISIA, A. W., DIALLO, A., AMOAKO, D. G., DIAGNE, M. M., SISAY, A., ZEKRI, A.-R. N., GUEYE, A. S., SANGARE, A. K., OUEDRAOGO, A.-S., SOW, A., MUSA, A. O., SESAY, A. K., ABIAS, A. G., ELZAGHEID, A. I., LAGARE, A., KEMI, A.-S., ABAR, A. E., JOHNSON, A. A., FOWOTADE, A., OLUWAPELUMI, A. O., AMURI, A. A., JURU, A., KANDEIL, A., MOSTAFA, A., REBAI, A., SAYED, A., KAZEEM, A., BALDE, A., CHRISTOFFELS, A., TROTTER, A. J., CAMPBELL, A., KEITA, A. K., KONE, A., BOUZID, A., SOUISSI, A., AGWEYU, A., NAGUIB, A., GUTIERREZ, A. V., NKESHIMANA, A., PAGE, A. J., YADOLETON, A., VINZE, A., HAPPI, A. N., CHOUIKHA, A., IRANZADEH, A., MAHARAJ, A., BATCHI-BOUYOU, A. L., ISMAIL, A., SYLVERKEN, A. A., GOBA, A., FEMI, A., SIJUWOLA, A. E., MARYCELIN, B., SALAKO, B. L., ODERINDE, B. S., BOLAJOKO, B., DIARRA, B., HERRING, B. L., TSOFA, B., LEKANA-DOUKI, B., MVULA, B., NJANPOP-LAFOURCADE, B.-M., MARONDERA, B. T., KHAIREH, B. A., KOURIBA, B., ADU, B., POOL, B., MCINNIS, B., BROOK, C., WILLIAMSON, C., NDUWIMANA, C., ANSCOMBE, C., PRATT, C. B., SCHEEPERS, C., AKOUA-KOFFI, C. G., AGOTI, C. N., MAPANGUY, C. M., LOUCOUBAR, C., ONWUAMAH, C. K., IHEKWEAZU, C., MALAKA, C. N., PEYREFITTE, C., GRACE, C., OMORUYI, C. E., RAFAI, C. D., MORANG'A, C. M., ERAMEH, C., LULE, D. B., BRIDGES, D. J., MUKADI-BAMULEKA, D., PARK, D., RASMUSSEN, D. A., et al. 2022. The evolving SARS-CoV-2 epidemic in Africa: Insights from rapidly expanding genomic surveillance. *Science*, 378.
- THABET, F., CHEHAB, M., BAFAQIH, H. & ALMOHAIMEED, S. 2015. Middle East respiratory syndrome coronavirus in children. *Saudi Medical Journal*, 36, 484-486.
- THE UNITED REPUBLIC OF TANZANIA, MINISTRY OF FINANCE AND PLANNING TANZANIA, NATIONAL BUREAU OF STATISTICS AND PRESIDENT'S OFFICE - FINANCE AND PLANNING & ZANZIBAR, O. O. T. C. G. S. 2022. The 2022 Population and Housing Census: Administrative Units Population Distribution Report.
- THIBERVILLE, S.-D., MOYEN, N., DUPUIS-MAGUIRAGA, L., NOUGAIREDE, A., GOULD, E. A., ROQUES, P. & DE LAMBALLERIE, X. 2013. Chikungunya fever: Epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. *Antiviral Research*, 99, 345-370.
- THOMSON, R., BESHIR, K. B., CUNNINGHAM, J., BAIDEN, F., BHARMAL, J., BRUXVOORT, K. J., MAITEKI-SEBUGUZI, C., OWUSU-AGYEI, S., STAEDKE, S. G. & HOPKINS, H. 2019. pfhrrp2 and pfhrrp3 Gene Deletions That Affect Malaria Rapid Diagnostic Tests for Plasmodium falciparum: Analysis of Archived Blood Samples From 3 African Countries. *The Journal of Infectious Diseases*, 220, 1444-1452.
- TIGOI, C., LWANDE, O., ORINDI, B., IRURA, Z., ONGUS, J. & SANG, R. 2015. Seroepidemiology of Selected Arboviruses in Febrile Patients Visiting Selected Health Facilities in the Lake/River Basin Areas of Lake Baringo, Lake Naivasha, and Tana River, Kenya. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 15, 124-132.
- TO, K. K. W., YIP, C. C. Y. & YUEN, K.-Y. 2017. Rhinovirus – From bench to bedside. *Journal of the Formosan Medical Association*, 116, 496-504.
- TSO, F. Y., LIDENGE, S. J., PEÑA, P. B., CLEGG, A. A., NGOWI, J. R., MWAISELAGE, J., NGALAMIKA, O., JULIUS, P., WEST, J. T. & WOOD, C. 2021. High prevalence of pre-existing serological cross-reactivity against severe acute respiratory syndrome

- coronavirus-2 (SARS-CoV-2) in sub-Saharan Africa. *International Journal of Infectious Diseases*, 102, 577-583.
- TYRRELL, D. A., ALMEIDA, J. D., CUNNINGHAM, C. H., DOWDLE, W. R., HOFSTAD, M. S., MCINTOSH, K., TAJIMA, M., ZAKSTELSKAYA, L. Y., EASTERDAY, B. C., KAPIKIAN, A. & BINGHAM, R. W. 1975. Coronaviridae. *Intervirology*, 5, 76-82.
- UDDIN, S. & THOMAS, M. 2022. Human Metapneumovirus. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.
- UMUHOZA, T., BULIMO, W. D., OYUGI, J., MUSABYIMANA, J. P., KINENGYERE, A. A. & MANCUSO, J. D. 2021. Prevalence of human respiratory syncytial virus, parainfluenza and adenoviruses in East Africa Community partner states of Kenya, Tanzania, and Uganda: A systematic review and meta-analysis (2007–2020). *PLOS ONE*, 16, e0249992.
- UWIMANA, A., UMULISA, N., VENKATESAN, M., SVIGEL, S. S., ZHOU, Z., MUNYANEZA, T., HABIMANA, R. M., RUCOGOZA, A., MORIARTY, L. F., SANDFORD, R., PIERCEFIELD, E., GOLDMAN, I., EZEMA, B., TALUNDZIC, E., PACHECO, M. A., ESCALANTE, A. A., NGAMIJE, D., MANGALA, J.-L. N., KABERA, M., MUNGUTI, K., MURINDAHABI, M., BRIEGER, W., MUSANABAGANWA, C., MUTESA, L., UDHAYAKUMAR, V., MBITUJUMUREMYI, A., HALSEY, E. S. & LUCCHI, N. W. 2021. Association of Plasmodium falciparum kelch13 R561H genotypes with delayed parasite clearance in Rwanda: an open-label, single-arm, multicentre, therapeutic efficacy study. *The Lancet Infectious Diseases*, 21, 1120-1128.
- UWISHEMA, O., CHALHOUB, E., TORBATI, T., DAVID, S. C., KHOURY, C., RIBEIRO, L. L. P. A., NASRALLAH, Y., BEKELE, B. K. & ONYEAKA, H. 2022. Rift Valley fever during the COVID -19 pandemic in Africa: A double burden for Africa's healthcare system. *Health Science Reports*, 5.
- VAIRO, F., NICASTRI, E., MESCHI, S., SCHEPISI, M. S., PAGLIA, M. G., BEVILACQUA, N., MANGI, S., SCIARRONE, M. R., CHIAPPINI, R., MOHAMED, J., RACALBUTO, V., DI CARO, A., CAPOBIANCHI, M. R. & IPPOLITO, G. 2012. Seroprevalence of dengue infection: a cross-sectional survey in mainland Tanzania and on Pemba Island, Zanzibar. *International Journal of Infectious Diseases*, 16, e44-e46.
- VAN DEN HOOGEN, B. G., DE JONG, J. C., GROEN, J., KUIKEN, T., DE GROOT, R., FOUCHIER, R. A. M. & OSTERHAUS, A. D. M. E. 2001. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nature Medicine*, 7, 719-724.
- VAN DER HOEK, L., PYRC, K., JEBBINK, M. F., VERMEULEN-OOST, W., BERKHOUT, R. J. M., WOLTHERS, K. C., WERTHEIM-VAN DILLEN, P. M. E., KAANDORP, J., SPAARGAREN, J. & BERKHOUT, B. 2004. Identification of a new human coronavirus. *Nature Medicine*, 10, 368-373.
- VAN KUPPEVELD, F. J., VAN DER LOGT, J. T., ANGULO, A. F., VAN ZOEST, M. J., QUINT, W. G., NIESTERS, H. G., GALAMA, J. M. & MELCHERS, W. J. 1992. Genus- and species-specific identification of mycoplasmas by 16S rRNA amplification. *Applied and environmental microbiology*, 58, 2606-2615.
- VANDINI, S., BIAGI, C., FISCHER, M. & LANARI, M. 2019. Impact of Rhinovirus Infections in Children. *Viruses*, 11, 521.
- VARO, R., CHACCOUR, C. & BASSAT, Q. 2020. Update on malaria. *Medicina Clínica (English Edition)*, 155, 395-402.
- VENKATASAMY, S. 2018. WHO growth standards. <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.anthro.who&hl=gsw&gl=US> (last access 04.03.2022 3:09pm).
- VERON, V., SIMON, S. & CARME, B. 2009. Multiplex real-time PCR detection of P. falciparum, P. vivax and P. malariae in human blood samples. *Exp Parasitol*, 121, 346-51.
- WAGENHÄUSER, I., KNIES, K., HOFMANN, D., RAUSCHENBERGER, V., EISENMANN, M., REUSCH, J., GABEL, A., FLEMMING, S., ANDRES, O., PETRI, N., TOPP, M. S., PAPSDORF, M., MCDONOGH, M., VERMA-FÜHRING, R., SCHERZAD, A., ZELLER,

- D., BÖHM, H., GESIERICH, A., SEITZ, A. K., KIDERLEN, M., GAWLIK, M., TAURINES, R., WURMB, T., ERNESTUS, R. I., FORSTER, J., WEISMANN, D., WEIßBRICH, B., DÖLKEN, L., LIESE, J., KADERALI, L., KURZAI, O., VOGEL, U. & KRONE, M. 2023. Virus variant-specific clinical performance of SARS coronavirus two rapid antigen tests in point-of-care use, from November 2020 to January 2022. *Clin Microbiol Infect*, 29, 225-232.
- WAGGONER, J. J., GRESH, L., MOHAMED-HADLEY, A., BALLESTEROS, G., DAVILA, M. J. V., TELLEZ, Y., SAHOO, M. K., BALMASEDA, A., HARRIS, E. & PINSKY, B. A. 2016a. Single-Reaction Multiplex Reverse Transcription PCR for Detection of Zika, Chikungunya, and Dengue Viruses. *Emerging Infectious Diseases*, 22, 1295-1297.
- WAGGONER, J. J., GRESH, L., VARGAS, M. J., BALLESTEROS, G., TELLEZ, Y., SODA, K. J., SAHOO, M. K., NUÑEZ, A., BALMASEDA, A., HARRIS, E. & PINSKY, B. A. 2016b. Viremia and Clinical Presentation in Nicaraguan Patients Infected With Zika Virus, Chikungunya Virus, and Dengue Virus. *Clinical Infectious Diseases*, 63, 1584-1590.
- WANG, W., GUAN, R., LIU, Z., ZHANG, F., SUN, R., LIU, S., SHI, X., SU, Z., LIANG, R., HAO, K., WANG, Z. & LIU, X. 2022. Epidemiologic and clinical characteristics of human bocavirus infection in children hospitalized for acute respiratory tract infection in Qingdao, China. *Front Microbiol*, 13, 935688.
- WANG, X., LI, Y., DELORIA-KNOLL, M., MADHI, S. A., COHEN, C., ALI, A., BASNET, S., BASSAT, Q., BROOKS, W. A., CHITTAGANPITCH, M., ECHAVARRIA, M., FASCE, R. A., GOSWAMI, D., HIRVE, S., HOMAIRA, N., HOWIE, S. R. C., KOTLOFF, K. L., KHURI-BULOS, N., KRISHNAN, A., LUCERO, M. G., LUPISAN, S., MIRA-IGLESIAS, A., MOORE, D. P., MORALEDA, C., NUNES, M., OSHITANI, H., OWOR, B. E., POLACK, F. P., O'BRIEN, K. L., RASMUSSEN, Z. A., RATH, B. A., SALIMI, V., SCOTT, J. A. G., SIMÕES, E. A. F., STRAND, T. A., THEA, D. M., TREURNICHT, F. K., VACCARI, L. C., YOSHIDA, L.-M., ZAR, H. J., CAMPBELL, H., NAIR, H., LIBSTER, R., OTIENO, G., JOUNDI, I., BROOR, S., NICOL, M., AMARCHAND, R., SHI, T., LÓPEZ-LABRADOR, F. X., BAKER, J. M., JAMISON, A., CHOUDEKAR, A., JUVEKAR, S., OBERMEIER, P., SCHWEIGER, B., MADRID, L., THOMAS, E., LANASPA, M., NOHYNEK, H., NOKES, J., WERNER, M., DANHG, A., CHADHA, M., PUIG-BARBERÀ, J., CABALLERO, M. T., MATHISEN, M., WALAZA, S., HELLFERSCEE, O., LAUBSCHER, M., HIGDON, M. M., HADDIX, M., SAWATWONG, P., BAGGETT, H. C., SEIDENBERG, P., MWANAYANDA, L., ANTONIO, M., EBRUKE, B. E., ADAMS, T., RAHMAN, M., RAHMAN, M. Z., SOW, S. O., BAILLIE, V. L., WORKMAN, L., TOIZUMI, M., TAPIA, M. D., NGUYEN, T. H. A. & MORPETH, S. 2021a. Global burden of acute lower respiratory infection associated with human metapneumovirus in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. *The Lancet Global Health*, 9, e33-e43.
- WANG, X., LI, Y., DELORIA-KNOLL, M., MADHI, S. A., COHEN, C., ARGUELLES, V. L., BASNET, S., BASSAT, Q., BROOKS, W. A., ECHAVARRIA, M., FASCE, R. A., GENTILE, A., GOSWAMI, D., HOMAIRA, N., HOWIE, S. R. C., KOTLOFF, K. L., KHURI-BULOS, N., KRISHNAN, A., LUCERO, M. G., LUPISAN, S., MATHISEN, M., MCLEAN, K. A., MIRA-IGLESIAS, A., MORALEDA, C., OKAMOTO, M., OSHITANI, H., O'BRIEN, K. L., OWOR, B. E., RASMUSSEN, Z. A., RATH, B. A., SALIMI, V., SAWATWONG, P., SCOTT, J. A. G., SIMÕES, E. A. F., SOTOMAYOR, V., THEA, D. M., TREURNICHT, F. K., YOSHIDA, L.-M., ZAR, H. J., CAMPBELL, H. & NAIR, H. 2021b. Global burden of acute lower respiratory infection associated with human parainfluenza virus in children younger than 5 years for 2018: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*, 9, e1077-e1087.
- WATSON, O. J., SLATER, H. C., VERITY, R., PARR, J. B., MWANDAGALIRWA, M. K., TSHEFU, A., MESHNICK, S. R. & GHANI, A. C. 2017. Modelling the drivers of the spread of Plasmodium falciparum hrp2 gene deletions in sub-Saharan Africa. *eLife*, 6, e25008.

- WEAVER, S. C., CHARLIER, C., VASILAKIS, N. & LECUIT, M. 2018. Zika, Chikungunya, and Other Emerging Vector-Borne Viral Diseases. *Annual Review of Medicine*, 69, 395-408.
- WEYANT, R. S., HOLLIS, D. G., WEAVER, R. E., AMIN, M. F., STEIGERWALT, A. G., O'CONNOR, S. P., WHITNEY, A. M., DANESHVAR, M. I., MOSS, C. W. & BRENNER, D. J. 1995. *Bordetella holmesii* sp. nov., a new gram-negative species associated with septicemia. *Journal of Clinical Microbiology*, 33, 1-7.
- WHITE, N. J. 2022. What causes malaria anemia? *Blood*, 139, 2268-2269.
- WHITE, N. J., PUKRITTAYAKAMEE, S., HIEN, T. T., FAIZ, M. A., MOKUOLU, O. A. & DONDORP, A. M. 2014. Malaria. *The Lancet*, 383, 723-735.
- WHO 2006. *WHO child growth standards : length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight -for-height and body mass index-for-age : methods and development*.
- WHO 2014. Severe Malaria. *Tropical Medicine & International Health*, 19, 7-131.
- WHO 2015. *Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003* [Online]. World Health Organization. Available: <https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-probable-sars-cases-with-onset-of-illness-from-1-november-2002-to-31-july-2003> [Accessed 05.06.2023].
- WHO 2017a. Global vector control response 2017–2030. Geneva.
- WHO 2017b. *West Nile virus [Fact sheet]* [Online]. World Health Organization. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/west-nile-virus> [Accessed 02.04.2022].
- WHO 2018a. *Influenza (Seasonal) [Fact sheet]* [Online]. World Health Organization. Available: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)) [Accessed 04.04.2022].
- WHO 2018b. *Rift Valley fever [Fact sheet]* [Online]. World Health Organization. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rift-valley-fever> [Accessed 01.04.2022].
- WHO 2018c. *Zika virus [Fact sheet]* [Online]. World Health Organization. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/zika-virus> [Accessed 02.04.2022].
- WHO 2019. *Yellow fever [Fact sheet]* [Online]. World Health Organization. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/yellow-fever> [Accessed 01.04.2022].
- WHO 2020. *Chikungunya [Fact sheet]* [Online]. World Health Organization. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chikungunya> [Accessed 22.03.2022].
- WHO 2021a. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. *WHO Guidelines for malaria*. Geneva: World Health Organization 2021.
- WHO 2021b. *World malaria report 2021*, Geneva, World Health Organization.
- WHO 2022a. *Child mortality (under 5 years)* [Online]. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/levels-and-trends-in-child-under-5-mortality-in-2020> [Accessed 19.08.2023].
- WHO 2022b. *Dengue and severe dengue [Fact sheet]* [Online]. World Health Organization. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue> [Accessed 21.03.2022].
- WHO 2022c. *Vaccination schedule for United Republic of Tanzania* [Online]. Available: https://immunizationdata.who.int/pages/schedule-by-country/tza.html?DISEASECODE=&TARGETPOP_GENERAL= [Accessed 29.06.2023].
- WHO 2022d. *World malaria report 2022*, Geneva, World Health Organization.
- WHO 2023a. *Coronavirus (COVID-19) Dashboard* [Online]. WHO (COVID-19) Homepage. Available: <https://covid19.who.int/region/afro/country/tz> [Accessed 22.06.2023].
- WHO 2023b. WHO guidelines for malaria, 14 March 2023. Geneva: World Health Organization.
- WHO 2023c. *World health statistics 2023: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals*, Geneva, World Health Organization.

- WHO & USAID 2000. New perspectives : malaria diagnosis : report of a joint WHO/USAID informal consultation, 25-27 October 1999. Geneva: World Health Organization.
- WILDER-SMITH, A., FLASCHE, S. & SMITH, P. G. 2019. Vaccine-attributable severe dengue in the Philippines. *The Lancet*, 394, 2151-2152.
- WILDER-SMITH, A., MURRAY & QUAM, M. 2013. Epidemiology of dengue: past, present and future prospects. *Clinical Epidemiology*, 299.
- WILLEMS, W. R., KALUZA, G., BOSCHEK, C. B., BAUER, H., HAGER, H., SCHÜTZ, H. J. & FEISTNER, H. 1979. Semliki forest virus: cause of a fatal case of human encephalitis. *Science*, 203, 1127-9.
- WILLIAMS, M. C. & WOODALL, J. P. 1961. O'nyong-nyong fever: An epidemic virus disease in East Africa. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 55, 135-141.
- WOO, P. C. Y., LAU, S. K. P., CHU, C.-M., CHAN, K.-H., TSOI, H.-W., HUANG, Y., WONG, B. H. L., POON, R. W. S., CAI, J. J., LUK, W.-K., POON, L. L. M., WONG, S. S. Y., GUAN, Y., PEIRIS, J. S. M. & YUEN, K.-Y. 2005. Characterization and Complete Genome Sequence of a Novel Coronavirus, Coronavirus HKU1, from Patients with Pneumonia. *Journal of Virology*, 79, 884-895.
- WRIGHT, D., KORTEKAAS, J., BOWDEN, T. A. & WARIMWE, G. M. 2019. Rift Valley fever: biology and epidemiology. *Journal of General Virology*, 100, 1187-1199.
- XU, M., ARKU, B., JARTTI, T., KOSKINEN, J., PELTOLA, V., HEDMAN, K. & SÖDERLUND-VENERMO, M. 2017. Comparative Diagnosis of Human Bocavirus 1 Respiratory Infection With Messenger RNA Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction (PCR), DNA Quantitative PCR, and Serology. *The Journal of Infectious Diseases*, 215, 1551-1557.
- YOSHIDA, L. M., SUZUKI, M., YAMAMOTO, T., NGUYEN, H. A., NGUYEN, C. D., NGUYEN, A. T., OISHI, K., VU, T. D., LE, T. H., LE, M. Q., YANAI, H., KILGORE, P. E., DANG, D. A. & ARIYOSHI, K. 2010. VIRAL PATHOGENS ASSOCIATED WITH ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS IN CENTRAL VIETNAMESE CHILDREN. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 29, 75-77.
- YUASA, T., BANDO, H., KAWANO, M., TSURUDOME, M., NISHIO, M., KONDO, K., KOMADA, H. & ITO, Y. 1990. Sequence analyses of the 3' genome end and np gene of human parainfluenza type 2 virus: Sequence variation of the gene-starting signal and the conserved 3' end. *Virology*, 179, 777-784.
- ZAKI, A. M., VAN BOHEEMEN, S., BESTEBROER, T. M., OSTERHAUS, A. D. M. E. & FOUCHIER, R. A. M. 2012. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. *New England Journal of Medicine*, 367, 1814-1820.
- ZAVALA, F. 2022. RTS,S: the first malaria vaccine. *Journal of Clinical Investigation*, 132.
- ZENG, W., HALASA-RAPPEL, Y. A., BAURIN, N., COUDEVILLE, L. & SHEPARD, D. S. 2018. Cost-effectiveness of dengue vaccination in ten endemic countries. *Vaccine*, 36, 413-420.
- ZHANG, N., WANG, L., DENG, X., LIANG, R., SU, M., HE, C., HU, L., SU, Y., REN, J., YU, F., DU, L. & JIANG, S. 2020. Recent advances in the detection of respiratory virus infection in humans. *Journal of Medical Virology*, 92, 408-417.
- ZHOU, P., YANG, X.-L., WANG, X.-G., HU, B., ZHANG, L., ZHANG, W., SI, H.-R., ZHU, Y., LI, B., HUANG, C.-L., CHEN, H.-D., CHEN, J., LUO, Y., GUO, H., JIANG, R.-D., LIU, M.-Q., CHEN, Y., SHEN, X.-R., WANG, X., ZHENG, X.-S., ZHAO, K., CHEN, Q.-J., DENG, F., LIU, L.-L., YAN, B., ZHAN, F.-X., WANG, Y.-Y., XIAO, G.-F. & SHI, Z.-L. 2020. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579, 270-273.
- ZHU, N., ZHANG, D., WANG, W., LI, X., YANG, B., SONG, J., ZHAO, X., HUANG, B., SHI, W., LU, R., NIU, P., ZHAN, F., MA, X., WANG, D., XU, W., WU, G., GAO, G. F. & TAN, W. 2020. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 382, 727-733.

QN	Code	Questions and Filters	Response
05	ETHNIC	<p><i>What is your tribal origin?</i></p> <p><i>Wewe ni kabila gani?</i></p>	<input type="radio"/> Sukuma <input type="radio"/> Zinza <input type="radio"/> Haya <input type="radio"/> Sumbwa <input type="radio"/> Jita <input type="radio"/> Nyamwezi <input type="radio"/> Mkurya <input type="radio"/> Kerewe <input type="radio"/> Muha <input type="radio"/> Other _____
06	REGION	<p><i>Current Area of Living (Closest city)</i></p> <p><i>Unaishi wapi?</i></p>	<input type="radio"/> Sengerema <input type="radio"/> Biharamulo <input type="radio"/> Mwanza <input type="radio"/> Shinyanga <input type="radio"/> Geita <input type="radio"/> Other <input type="radio"/> Kahama _____

2. Medical history

QN	Code	Question and filters	Response
07	HOF	<p><i>Since when are the Symptoms / is the fever?</i></p> <p><i>Lini ameamza dalili / kuchemka?</i></p>	<p>Fever (homa) / Symptoms (dalili)</p> <p>for _____ days (siku)</p>
08	CMEDICS	<p><i>Has the child already received any Medication because of the current disease?</i></p> <p><i>Mtoto amepata dawa yoyote?</i></p>	<input type="radio"/> Antibiotics _____ <input type="radio"/> Antimalariamedication _____ <input type="radio"/> Pain Medication (dawa ya maumivu) _____ <input type="radio"/> Others _____
09	VACCIN	<p><i>Vaccination-Card checked?</i></p> <p><i>Ampata chanjo zote?</i></p>	<input type="radio"/> Vacc up to date <input type="radio"/> Yellow Fever Vacc

QN	Code	Question and filters	Response
		<i>Umekagua?</i>	(homa ya manjano)
10	CROND	<i>Does the child have any chronic diseases?</i> <i>Je mtoto ana magonjwa sugu?</i>	<input type="radio"/> HIV (ukimwi) <input type="radio"/> Sickle Cell Disease <input type="radio"/> SCD in family (seli mundu) <input type="radio"/> Syndrome <input type="radio"/> Others _____

3. Present symptoms

QN	Code	Question and filters	Responses
11	RASH	<i>Rash (vipele)</i> <i>(Localization? Dermatograpic Urticaria ?)</i>	No 0 Yes 1 _____
12	GITINF	<i>Signs for gastrointestinal infection</i>	<input type="radio"/> Vomiting _____x <i>(Anatapika sana?)</i> <input type="radio"/> Diarrhea (≥ 4 x per day) <i>(Anaharisha?)</i> <input type="radio"/> Abdominal discomfort <i>(tumbo hua linauma)</i>
13	XPAIN	<i>Does the child have any pain?</i>	<input type="radio"/> Difficult to assess <input type="radio"/> Headache <i>(maumivu ya kichwa)</i> <input type="radio"/> Muscles (misuli) <input type="radio"/> Joint (viungo) <input type="radio"/> Bone (mifopa) <input type="radio"/> Back (mgongo)
14	URINA	<i>Signs for UTI</i> <i>Je anapata maumivu wakati wa kukojoa?</i>	<input type="radio"/> Dysuria <input type="radio"/> Foul-smelling urine <input type="radio"/> _____

4. Physical examination

QN	Code	Question and filters	Coding categories
15	PALLOR	<i>Pallor (Conjunctival examination)</i>	No 0 Mild/Moderate Pale 1 Severely Pale 2
16	DEHYD	<i>Dehydration (Tugor, Tears, Mucous membrane)</i>	No 0 Yes 1
17	HEPSPLEN	<i>Does the child have Hepato- or Splenomegaly?</i>	<input type="radio"/> Hepatomegaly <input type="radio"/> Splenomegaly
18	PNEUM	<i>Are there any signs for Pneumonia?</i>	<input type="radio"/> Cough (anakohoa?) <input type="radio"/> Nasal discharge (mafua) <input type="radio"/> Difficulty in Breathing (ugumu wa kupumua) <input type="radio"/> Sputum (makohosi) <input type="radio"/> Crackles
19	MENENCE	<i>Are there any signs for Meningitis or Encephalitis?</i>	<input type="radio"/> Convulsion (dege dege) <input type="radio"/> Neck Stiffness (shingo) <input type="radio"/> Reduced vigilance

5. Physical measurements/ Labs– for all patients

QN	Code	Question and filters	Coding categories
20	HGHTLENG	<i>Height/Length (urefu)</i>	____ . ____ cm
21	WEIGHT	<i>Weight (uzito)</i>	____ . ____ kg
22	TEMP	<i>Body temperature (joto la mwili)</i>	____ . ____ °C

QN	Code	Question and filters	Coding categories
23	SPO2	<i>Saturation of O2 in room air</i>	<input type="text"/> %
24	PR	<i>Pulse rate</i>	<input type="text"/> Beats/minute
25	RR	<i>Respiratory Rate</i>	<input type="text"/> Breaths/minute
26	BS	<i>Rapid Test for malaria (Mainz)</i> <i>(Local)</i> <i>Date:</i> <i>Blood Smear</i> <i>Date:</i>	Negative (valid) <input type="radio"/> Positive (valid) Pf: <input type="checkbox"/> Pan: <input type="checkbox"/> Negative (valid) <input type="radio"/> Positive (valid) Pf: <input type="checkbox"/> Pan: <input type="checkbox"/> Malaria Parasites seen:
27	WD	<i>What is the working diagnosis?</i>	<input type="radio"/> Malaria <input type="radio"/> UTI <input type="radio"/> RTI <input type="radio"/> Sepsis <input type="radio"/> Anaemia <input type="radio"/> GTI <input type="radio"/> _____
28	PM	<i>What is the prescribed medication at the hospital?</i>	<input type="radio"/> Antibiotics _____ <input type="radio"/> Antimalariamedication _____ <input type="radio"/> Pain Medication _____ <input type="radio"/> Other: _____

6. Lab Results / Uristix

QN	Code	Question and filters	Coding categories
29	URISTIX	<i>Dipstick urinalysis</i> <i>Date:</i>	Glucose Bilirubin Ketone Spezif. Gew. Blood pH Proteins Urobili Nitrit Leucocytes

30	BLOODANA	<i>Full Blood Picture</i>	HB: _____ Leuc.: _____ Thromb.: _____ Hct.: _____ Others: _____
----	----------	---------------------------	---

<p><u>Checklist:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Nasal Swab <input type="radio"/> EDTA <input type="radio"/> Protein Saver Card <input type="radio"/> Dengue RDT (NS1) <input type="radio"/> mRDT

7. Discharge data

QN	Code	Questions and Filters	Coding Categories						
32	DOD	<i>Date of discharge or death</i>	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="border: none;"> _ _ </td> <td style="border: none;"> _ _ </td> <td style="border: none;"> _ _ _ _ </td> </tr> <tr> <td style="border: none;">Day</td> <td style="border: none;">Month</td> <td style="border: none;">Year</td> </tr> </table>	_ _	_ _	_ _ _ _	Day	Month	Year
_ _	_ _	_ _ _ _							
Day	Month	Year							
33	HOSPDUR	<i>Duration of hospital stay</i>	_ _ Days						
34	DISCHDX	<i>Discharge diagnosis</i>	_____						
35	INPTCOM	<i>In hospital outcome</i>	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="border: none;">Alive</td> <td style="border: none; text-align: right;">0</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">Dead</td> <td style="border: none; text-align: right;">1</td> </tr> </table>	Alive	0	Dead	1		
Alive	0								
Dead	1								

8.2 Informed Consent



UNIVERSITÄTSmedizin.
MAINZ



KISWAHILI VERSION

Karibu ushiriki katika utafiti kuhusu magonjwa yaambukizwayo na mbu.

Madaktari wa Bugando hospitali washirikiana na washirika wake Sekou Toure na Sengerema wanafanya utafiti kutafuta visababishi vya ugonjwa wa homa vinavyoweza kuletwa na virusi kama Dengue na Chikungunya na utafiti huu unahusisha wagonjwa ambao ni watoto watakaolazwa na tatizo la homa katika wodi za hospitali husika na wanaokuja clinic katika hospitali hizo.

Kama upo tayari na unakubali kushiriki, tutahitaji uweke sahihi kwenye hii fomu kuonyesha ushiriki wako.

Ushiriki huu ni wa hiari na kama haupo tayari kushiriki haitaathiri huduma za matibabu kwa mtoto na unaweza kujitoa kwenye utafiti muda wowote utakapojisikia na uamuzi wako utaheshimiwa.

Mshiriki atafanyiwa mahojiano, uchunguzi wa kimwili, watapimwa ugonjwa wa malaria na dengue kwa kipimo cha haraka (mRDT & Dengue NS1) na watatolewa damu kwa ajili ya vipimo zaidi. Mshiriki atasikia maumivu kidogo kutokana na kuchomwa sindano wakati wa kutolewa damu lakini kwa ujumla ulemavu wa mwili hautatokea kwa kushiriki utafiti huu.

Nimepata nafasi ya kutafakari, taarifa nilizopewa kuhusu utafiti huu, kuuliza maswali na kupewa majibu yanayoridhisha.

Nimeelewa vema maelezo hapo juu. Ninatambua ushiriki wangu ni wa hiari na ninaweza kujitoa wakati wowote nitakapojisikia bila kutoa sababu yoyote na bila ya matibabu yangu wala haki zangu kisheria kuathiriwa.

Sahihi ya mgonjwa/ Ndugu wa mgonjwa

Tarehe

Kama una maswali yoyote kuhusiana na utafiti huu jisikie huru kuwasiliana na:

NEEMA M. KAYANGE; Mtafiti Mkuu; Chuo Kikuu Cha Afya na Tiba CUHAS - Bugando;
Idara ya Watoto; SLP 1464, Mwanza. Simu: +255-754-018337

Au ukihitaji taarifa kuhusu haki zako kama mshiriki tafadhali wasiliana na:

Prof. Kongolla; Mkurugenzi wa Kamati ya Tafiti na Matoleo Chuoni, Chuo Kikuu Cha Afya
na Tiba, CUHAS Bugando, SLP: 1464, Mwanza.

National Institute for Medical Research
P.O. Box 9653, Dar es Salaam, Tanzania
Telephone & Fax: Tel: +255 22 2121400, Fax: 255 22 2121360
E- Mail: ethics@nimr.or.tz
www.nimr.or.tz

8.3 Information Sheet



Information Sheet

Your child is requested to take part in a study regarding mosquito transmitted diseases. In the Neonatal and Child Health Profile (2013), the WHO claims that malaria is one of the main causes for child mortality in Tanzania. Acute febrile illnesses make up more than half of the post neonatal deaths (pneumonia, meningitis, malaria and diarrhea). Due to the lack of diagnostic tools delineating between the various potential causing pathogens, inadequate treatment decisions become unavoidable.

The ministry of Health in Tanzania addresses that problem in the Malaria Operational Plan (2016), and sets goals to reduce malaria mortality. In addition, the report emphasizes to ‘incorporate new tools in the diagnosis of malaria’ reacting to changed epidemiology. The presented project intends to detect the prevalent pathogens causing febrile diseases in the Lake Victoria region using new diagnostic methods.

If you are willing to let your child participate in this study, you need to sign this form as indicative of your willingness. Participation is strictly voluntary and unwillingness to participate in this study will not affect your treatment. Patients may withdraw their consent to participate at any time during the study period and such a decision will be respected by the doctor, and likewise it will not affect your treatment.

Participants will undertake an interview concerning your medical history, a physical examination including tests for puls rate and oxygen saturation and a Malaria Rapid Test

(MRDT). In addition blood samples will be obtained from children. The blood test may cause pain at the time of drawing the blood sample but overall, there will be no physical impairment expected from participation. If the blood test is abnormal the results will be communicated directly to the doctors who are treating **your child** on the ward. If this happens, the concerned participant will receive treatment according to the current standard of care in Tanzania.

If you have any queries regarding this study, feel free to contact:

Dr. Neema M. Kayange. Principal Investigator, Catholic University of health and allied sciences, Department of Pediatrics: P.O.Box 1464, Mwanza, Tanzania Tel: +255-754-018337

Prof. Dr. Stephan Gehring, Principal Investigator, Universitaetsmedizin Mainz, Department of Pediatrics, Langenbeckstasse 1, 55131 Mainz, Germany, e-mail: stephan.gehring@uni-mainz.de

Or in any case of any information concerning your rights as a study participant, please contact;

Prof Kongolla, Director of Research and Publications, Catholic University of Health and Allied Sciences, P.O.Box 1464, Mwanza.



Information Sheet

Swahili Version

Karibu ushiriki utafiti kuhusu magonjwa yaambukizwayo na mbu.

Katika maelezo ya afya kwa watoto (2013), shirika la afya duniani lilidai Malaria ni mojawapo ya visababishi vikuu vya vifo kwa watoto Tanzania. Magonjwa ya homa yanaleta nusu ya vifo hivyo ambayo yanajumuisha (nimonia, utiwa mgongo, kuharisha). Kwa sababu ya ukosefu wa vifaa vya uchunguzi kutambua wadudu visababishi moja kwa moja, maamuzi duni ya matibabu hayaepukiki.

Wizara ya afya inatambua tatizo hili na imeweka mpango wa malaria (2016) na malengo ya kupunguza vifo vinavyotokana na ugonjwa wa malaria, zaidi ya hayo mpango huu unasisitiza kuingiza zana mpya katika utambuzi wa ugonjwa wa malaria. Mradi huu una lengo la kugundua visababishi vya magonjwa haya ya homa katika eneo la kanda ya ziwa kwa kutumia zana hizi mpya.

Kama upo tayari na unakubali kushiriki, tutahitaji uweke sahihi kwenye hii formu kuonyesha utayari wako. Ushiriki huu ni wa hiari na kama haupo tayari kushiriki haitaathiri huduma za matibabu kwa mtoto. Mgonjwa anaweza kujitoka kwenye utafiti muda wowote atakapojisikia na uamuzi wake utaheshimiwa.

Washiriki watafanyiwa mahojiano kuhusu matibabu uchunguzi wa kimwili pamoja na kupima mapigo ya moyo na oksijeni kwenye mwili na watapimwa ugonjwa wa malaria kwa kipimo cha haraka (mRDT) na watatolewa damu kwa vipimo zaidi. Mtoto anaweza kupata maumivu

kidogo kwa kuchomwa sindano wakati wa kutoa damu lakini kwa ujumla hakuna ulemavu wa mwili utakaotokea kwa kushiriki utafiti huu.

Kama una maswali yoyote kuhusiana na utafiti huu jisikie huru kuwasiliana na:

NEEMA M. KAYANGE; Mtafiti Mkuu; Chuo Kikuu Cha Afya na Tiba CUHAS - Bugando; Idara ya Watoto; SLP 1464, Mwanza. Simu: +255-754-018337

Prof. Dr. Stephan Gehring, Principal Investigator, Universitaetsmedizin Mainz, Department of Pediatrics, Langenbeckstarsse 1, 55131 Mainz, Germany, e-mail: stephan.gehring@uni-mainz.de

Au ukihitaji taarifa kuhusu haki zako kama mshiriki tafadhali wasiliana na:

Prof. Kongolla; Mkurugenzi wa Kamati ya Tafiti na Matoleo Chuoni, Chuo Kikuu Cha Afya na Tiba, CUHAS Bugando, SLP: 1464, Mwanza.

National Institute for Medical Research
P.O. Box 9653, Dar es Salaam, Tanzania
Telephone & Fax: Tel: +255 22 2121400, Fax: 255 22 2121360
E- Mail: ethics@nimr.or.tz
www.nimr.or.tz

8.4 Ethical Clearance & Research Clearance



THE UNITED REPUBLIC
OF TANZANIA



National Institute for Medical Research
3 Barack Obama Drive
P.O. Box 9653
11101 Dar es Salaam
Tel: 255 22 2121400
Fax: 255 22 2121360
Email: nimrethics@gmail.com

Permanent Secretary (Health)
Ministry of Health, Community
Development, Gender, Elderly & Children
Government City Mtumba, Health Road
P.O. Box 743
40478 Dodoma

NIMR/HQ/R.8c/Vol. I/1649

28th December, 2020

Dr. Neema Kayange
Bugando Medical Centre
P O Box 1370
Mwanza

RE: APPROVAL FOR EXTENSION OF ETHICAL CLEARANCE

This letter is to confirm that your application for extension on the already approved proposal: Prevalence of arboviral infections in hospitalized and outpatients children presenting with malaria-like febrile diseases at Bugando Medical Centre in Mwanza and affiliated hospitals in Lake Victoria region, Tanzania (Kayange N. et al), has been approved.


The extension approval is based on the progress report dated 11th December, 2020 on the project, Ref. NIMR/HQ/R.8a/Vol. IX/1264, dated 22nd November, 2017. Extension approval is valid until 21st November, 2021.

The Principal Investigator must ensure that other conditions of approval remain as per ethical clearance letter. The PI should ensure that progress and final reports are submitted in a timely manner.

Name: Prof. Yunus Daud Mgaya


Signature
CHAIRPERSON
MEDICAL RESEARCH
COORDINATING COMMITTEE

Name: Prof. Abel Nkono Makubi


Signature
CHIEF MEDICAL OFFICER
MINISTRY OF HEALTH, COMMUNITY
DEVELOPMENT, GENDER, ELDERLY
& CHILDREN



CATHOLIC UNIVERSITY OF HEALTH AND
ALLIED SCIENCES
BUGANDO

P.O. Box 1464

Phone: (255) 28-250-0881

Email: principal@bugando.ac.tz

Mwanza, Tanzania

Fax: (255) 28-250-2678

Website: www.bugando.ac.tz

CUHAS DIRECTORATE OF RESEARCH AND INNOVATIONS

AMENDMENT/RENEWAL FORM

AMENDMENT / RENEWAL (Please tick the relevant box)

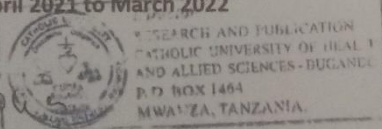
Date	24 th May 2021
Research Clearance Certificate No	CREC/109/2016
Research period previously allocated	<ul style="list-style-type: none">▪ February 2016 to January 2017▪ February 2017 to January 2018▪ February 2018 to March 2019▪ April 2019 to March 2020▪ April 2020 to March 2021
Author(s)	Neema Kayange (MD,M.Med)
Name and e-mail address of corresponding author	Neema Kayange neemakayange@gmail.com
Title of the proposal	Prevalence of dengue and chikungunya virus infections in hospitalized children treated under suspicion of malaria infection at BMC and Sekou-Toure Hospital, Mwanza
Reason for renewal/amendment	Ongoing Study
Comments from Directorate	None

Authorization to amend /renew the above proposal is hereby granted.

The renewal period is April 2021 to March 2022

Director

Research and Innovations



9 Danksagung

Mein Dank gebührt vor allem meinen Betreuerinnen und Betreuern während der Studie. Ich bedanke mich bei meinem Doktorvater, Univ.-Prof. Dr. med. Stephan Gehring, für die Möglichkeit einer Forschungsarbeit in der globalen Kindergesundheit. Auch möchte ich mich bei der Leiterin der Sektion Tropenpädiatrie, Dr. rer. nat. Britta Gröndahl, bedanken. Ohne ihre Fürsorge und Anleitung wäre die Arbeit nicht möglich gewesen. Ebenfalls möchte ich mich bei der Chefärztin Neema Kayange und bei Prof. Stephen Mshana bedanken, die mich im Bugando Medical Centre in Mwanza, Tansania, herzlich willkommen geheißen haben. Des Weiteren möchte ich den Mitarbeiter*innen des Bugando Medical Centre meinen Dank aussprechen, die mir wertvolle Einblicke in die medizinische Praxis vor Ort ermöglicht haben. Ihre Bereitschaft, Wissen zu teilen und meine Arbeit zu unterstützen, hat meinen Forschungsprozess bereichert. Insbesondere die Interns und die Pflege des Paediatrics Department haben mich tatkräftig unterstützt, wofür ich überaus dankbar bin. In meiner Laborarbeit in Tansania konnte ich zudem stets auf die Unterstützung von Bernard Okamo, Adam Mwakyoma sowie der Laboranten der Notaufnahme zählen. Ihnen allen gebührt mein aufrichtiger Dank. Herzlich möchte ich mich auch bei den Menschen des Missionsärztlichen Instituts Würzburg bedanken, die mir erlaubten ihre Unterkunft in Mwanza zu nutzen. Weiterhin haben Dr. med. Philip Koliopoulos und Dr. med. Gregor Haist mich wegweisend in meiner Forschungsarbeit und darüber hinaus gefördert, wofür ich sehr dankbar bin. Zudem möchte ich mich beim Team der AG Pädiatrische Immunologie und Infektiologie für die liebevolle Aufnahme bedanken. Auch bei der Transfusionszentrale der Universitätsmedizin Mainz bedanke ich mich für die Durchführung der SARS-CoV-2-Serologie meiner Proben. Meinen Freunden Vincent Bock und Elisa Jacoby bin ich insbesondere für die Unterstützung im Studium sehr dankbar. Ein herzlicher Dank gilt auch meinen Kommilitoninnen und Kommilitonen, die mich mit ihrem fachlichen Input und ihrer ermutigenden Unterstützung während meiner akademischen Reise begleitet haben. Ein besonderer Dank gebührt zudem der Studienstiftung des deutschen Volkes, die mir mit ihrer großzügigen Unterstützung die Möglichkeit geboten hat, meine akademischen Ziele zu verfolgen. Ihre finanzielle Hilfe und Anerkennung haben es mir ermöglicht, mich auf meine Forschungsarbeit zu konzentrieren und meine Fähigkeiten weiterzuentwickeln. Die Förderung der Studienstiftung hat meinen Bildungsweg maßgeblich geprägt und mich ermutigt, mich neuen Herausforderungen zu stellen. Ich bin zutiefst dankbar für diese wertvolle Chance und werde die erlangten Erkenntnisse und Erfahrungen stets in Ehren halten. Abschließend möchte ich meiner Familie und meinen Freunden meinen unendlichen Dank aussprechen, und nicht zuletzt meiner Ehefrau, die mir stets zur Seite stand und steht.

10 Tabellarischer Lebenslauf

Name: Günther
Vornamen: Magnus Emanuel Eyrarn

Bildungsweg

09/2023 – heute	Weiterbildung Kinder- & Jugendmedizin, UM Mainz
10/2015 – 05/2023	Studium Humanmedizin, Johannes Gutenberg-Universität Mainz
08/2014 – 07/2015	Freiwilligendienst in einer Gehörlosenschule in Kpalimé, Togo
08/2011 – 06/2014	Allgemeine Hochschulreife, Bertolt-Brecht-Schule, Darmstadt

Praxiserfahrung

09/2023 – heute	Assistenzarzt an dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin Mainz
09/2022 – 04/2023	Praktisches Jahr, 2. / 3. Tertial (Chirurgie und Innere Medizin) im Klinikum Idar-Oberstein
05/2022 – 08/2022	Praktisches Jahr, 1. Tertial (Pädiatrie) im Kantonsspital Baden, Schweiz
05/2021 – 11/2021	Forschungsaufenthalt Kinderklinik und Labor im Bugando Medical Centre, Mwanza, Tansania
12/2020 – heute	Doktorand der AG Pädiatrische Immunologie und Infektiologie, Universitätsmedizin Mainz
08/2019	Famulatur Kinder- und Jugendpsychiatrie in der LVR-Klinik Bonn
03/2019	Hausarztfamulatur, Praxis Dr. Hanke-Velten, Wiesbaden
10/2017 – 12/2017	Famulatur Anästhesie und Chirurgie im Korle Bu Teaching Hospital, Accra, Ghana
03/2017	Pflegepraktikum, Kardiologie, Alice-Hospital, Darmstadt
09/2016	Pflegepraktikum, Pädiatrie, St. Josefskrankenhaus, Freiburg

03/2016

Pflegepraktikum, Innere Medizin, ViDia Kliniken, Karlsruhe